FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967

THÈSE

N° 744

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles-Etienne FLAHAULT

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 27 février 1939, à Cholet (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 196

PSEUDO-RHUMATISME ET CHIMIOTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE

Président : M. LAMOTTE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1967

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles-Etienne FLAHAULT

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 27 février 1939, à Cholet (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 196

PSEUDO-RHUMATISME ET CHIMIOTHÉRAPIE ANTITUBERCULEUSE

Président : M. LAMOTTE, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1967

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J
Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gauda
d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavi
(G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P
Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D
Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
—	Huard (P.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
—	Polonovski (J.)
—	Desgrez (P.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
—	Dognon (A.)
—	Djourno (A.)
Cancérologie expérimentale	Mathé (G.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie et Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
— —	Coujard (R.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale, Droit méd. et déontologie	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
—	Kuss (R.)
—	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	Brumpt (L.-C.)
Pathologie expér. et comp.	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
—	Bricaire (H.)
—	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathologie et thér. génér.	Maurice (P.)
Pharmacologie	Boissier (J.-R.)
—	Lechat (P.)
Physiologie	Bargeton (D.)
—	Parrot (J.)
Physiologie et path. obst.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	Lamotte (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie	Cabrol (Ch.)
Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezelof (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Parasitologie	Larivière (M.)
Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

UNIV. LEIDEN BIBL.

CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
iques :	
:arcinologique	Denoix (P.)
:arcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
:ardiol. (Broussais) ..	Soulié (P.)
:ardiol. (Boucicaut) ..	Lenègre (J.)
:hirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; Baumann (J.) - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
:hirurg. orthopéd. et :raumatol. (Cochin) ..	Merle d'Aubigné (R.)
:hirurg. orthopéd. et :raumatol. (Foch)	Padovani (P.)
:hirurg. orthopéd. et :raumatol. (Beaujon) ..	Cauchoix (J.)
:hirur. infant. et orthop. Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
:hirurgie cardio-vascul. Broussais)	Dubost (Ch.)
:hir. thorac. (Laennec).	Mathey (J.)
dermatol. (Saint-Louis).	Duperrat (F.)
endocrinolog. (Pitié) ..	Decourt (J.)
Génét. médic. (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
:hir. et gynéc. (Broca)	Huguier (J.)
maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) .	Degos (R.)
maladies des enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
malad. infect. (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
malad. mentales et de l'encéph. (Sainte-Anne)	Delay (J.)
maladies du sang Broussais)	Bernard (J.)
malad. du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* N... - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Conte (M.) ; Kourilsky (R.) ; Boudin (G.).	
d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ...	Debray (Ch.)
médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)

	MM.
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies métabol. (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— néphrologique (Necker)	Hamburger (J.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière) .	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin).	Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— pédiatrie (Trousseau) .	Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Brouet (G.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— rhumatol. (Lariboisière)	Sèze (S. de)
— stomatol. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérap. chirur. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique (Widal) .	Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R. Poincaré)	Judet (R.)
— urologique (Cochin) ..	Aboulker (P.)
— urologique (Necker) ..	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	Domart (A.)
— (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) .	Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

natologie	André (R.)
	Bousser (J.)
drologie et climatologie	Giberton (A.)
adies infectieuses ...	Bastin (R.)
decine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Caroli (J.) ; Dreyfus (B.) ; Grossiord (A.) ; Lambling (A.) ; Launay (Cl.) ; Payet (M.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).	
hrologie	Richet (G.)

Neuro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pédiatrie	Polonovski (Cl.)
	Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
	Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique ..	Gouygou (Ch.)
Bactériologie	Christol (D.)
Biochimie médicale	Cartier (P.)
	Gonnard (P.)
	Nordmann (J.)
Biologie médicale	Hartmann (L.)
Chirurgie	Cerbonnet (G.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.)

	MM.
Maladies infectieuses	Dupont (V.)
Neuro-psychiatrie	Tardieu (G.)
Pédiatrie	Rossier (A.)
Physique médicale	Coursaget (J.)
	Gremy (F.)
Physiologie	Girard (Fr.)
Stomatologie	Chaput (Mme A.

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s.*

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie ..... Moricard (R.)

Statistique médicale et épidémiologique ..... Schwartz (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.).
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.).

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Laur (H.), Le Noir (G.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (
Mlles Durosoy (M.-F.), Roberge (D.), Doct
Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disse tions qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu' n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MON FILS

A TOUTE MA FAMILLE

A Monsieur le Professeur Michel LAMOTTE

Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Lariboisière

Que nous remercions de l'honneur qu'il nous fait de bien vouloir présider à cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé MARCHE

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait profiter de la bienveillante autorité de son enseignement, a conçu le sujet de cette thèse, l'a menée à bien.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre immense reconnaissance.

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX

Monsieur le Professeur André MONSAINGEON

Madame le Docteur J. AUBRY

Monsieur le Docteur Raymond DUPUY

Monsieur le Docteur Maurice PESTEL

Monsieur le Docteur Pierre BLANCHON

Monsieur le Professeur J. VARANGOT

Que nous tenons à remercier ici pour la valeur de leur enseignement.

INTRODUCTION

Au cours d'un semestre d'externat à la Consultation de Médecine de l'Hôpital Laënnec, nous avons eu l'opportunité d'examiner un certain nombre de malades souffrant de douleurs des membres supérieurs induites par la chimiothérapie antituberculeuse.

Le syndrome habituellement réalisé évoque la périarthrite scapulaire ou la névralgie cervico-brochiale.

Parfois une atteinte de la main est associée, réalisant un syndrome épaule-main.

D'autre fois, des lésions tendineuses et aponévrotiques sont au premier plan, aboutissant à la constitution d'une maladie de Dupuytren.

Ces faits, dont l'intérêt doctrinal est évident, sont encore peu connus.

Ils ont été étudiés dans plusieurs publications récentes, en particulier par notre Maître le Professeur agrégé MARCHE, qui nous a confié ce travail.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

En 1958, G. Morichau-Beauchant, J. Morichau-Beauchant, P. Dussouil et G. Vinot ont signalé la survenue de douleurs évoquant la névralgie cervico-brachiale chez des tuberculeux traités par la cyclosérine, incriminant la chimiothérapie.

En 1961, à la suite d'essais thérapeutiques par l'association d'isoniazide (I.N.H.) et d'éthionamide (1314 Th), G. Brouet, J. Marche, J. Chevallier, M.H. Nicolle et P. Nevot ont décrit une forme pseudo-rhumatismale de la neuropathie induite par les médicaments tuberculostatiques et rapporté des observations de syndrome épaule-main.

Ces constatations ont été confirmées par McKusick et Hsu quelques mois plus tard, dans une brève communication au *Congrès International de Rhumatologie de Rome.*

En 1963, dans un rapport consacré aux « Complications d'ordre métabolique et endocrinien produites par la chimiothérapie antibacillaire », G. Brouet et J. Marche ont donné une description précise de ces faits. Ils résument la question de la façon suivante :

> « Le tableau réalisé est celui d'une périarthrite de l'épaule ou de la pseudo-polyarthrite rhizomélique de J. Forestier et Certonciny ; des atteintes distales peuvent survenir secondairement, réalisant un syndrome épaule-main absolument typique, remarquable par sa bilatéralité. »

Dans une récente communication présentée à la Ligue Française contre le Rhumatisme, J. Marche et P. Chatard ont pu faire une étude d'ensemble de la question, fondée sur 21 observations.

Le problème a été également exposé dans un travail de G. Morichau-Beauchant, P. Dussouil et M.J. Charpentier, et dans un important mémoire de A.E. Good, R.A. Green et C.J.D. Zarafonetis.

Enfin, des observations isolées particulièrement intéressantes ont été rapportées par F. Coste et G. Brouet, M. Lequesne et R. Moghtader.

Il faut signaler également les travaux de l'Ecole de Montpellier, en particulier de H. Serre, L. Simon *et* J.P. Cailleus, concernant la périarthrite scapulo-humérale des tuberculeux pulmonaires.

Il ressort de ces différentes publications que la chimiothérapie antituberculeuse et principalement l'isoniazide associé à la cyclosérine et à l'éthionamide peut provoquer des manifestations douloureuses, vaso-motrices et trophiques évoquant cette forme particulière de rhumatisme que P.P. Ravault avait décrite en 1945 comme un « rhumatisme neurotrophique » et qu'on range plus souvent actuellement dans le cadre des « algo-dystrophies ».

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

La plus importante série d'observations publiées est celle qu'ont rapportée J. MARCHE et P. CHATARD ; les malades que nous avons pu examiner font partie de ce groupe.

Elle concerne 6 patients antérieurement étudiés par G. BROUET, J. MARCHE et J. CHEVALLIER, dont les observations intégrales se trouvent dans la thèse de J. MODAI (*obs. n*^{os} *1, 2, 4, 5, 6* et *7*), 2 cas de la thèse de L. MAAREK (*obs. n*^{os} *20* et *21*) et 13 patients de J. MARCHE et P. CHATARD.

Nous rapporterons d'abord ces observations résumées.

• OBS. N° 1 : Homme de soixante-trois ans

T.P. récente traitée par I.N.H. (10 mg/kg) et 1314 Th (1 g/jour). Anorexie. Apparition après un mois de traitement de douleurs de l'épaule et du coude gauches, et de paresthésies des deux mains. Arrêt du traitement au deuxième mois. Régression complète en quelques semaines.

• OBS. N° 2 : Homme de quarante-deux ans

T.P. étendue, bilatérale, avec altération de l'état général chez un alcoolique, traitée par I.N.H. (10 mg/kg) et 1314 Th (1 g/jour). Anorexie et troubles digestifs. Au troisième mois, paresthésies des mains, asthénie, troubles de la mémoire précédant l'apparition de douleurs de l'épaule droite, puis trois semaines plus tard gonflement diffus et douloureux de la main droite. Arrêt du traitement. Régression rapide.

• **OBS. N° 3 :** Homme de cinquante-huit ans

T.P. ancienne du L.S.G. déjà traitée par I.N.H. et streptomycine pendant un an. *Relance thérapeutique par 1314 Th (0,75 mg/jour)* et cyclosérine (0,75 g/jour). Au quatrième mois, périarthrite de l'épaule gauche (type 2) et syndrome acrodynique très douloureux de la main gauche (type 2). Multiples traitements sans résultats. Arrêt de la chimiothérapie au septième mois. Sédation progressive des douleurs. Récupération lente des mouvements de l'épaule (sixième mois).

• **OBS. N° 4 :** Femme de soixante-quinze ans

T.P. ancienne du L.S.G. traitée par de multiples cures d'antibiotiques. Mauvais état général. Relance thérapeutique par I.N.H. (10 mg/kg) et 1314 Th (0,75 g, puis 0,50 g/jour, en raison de la mauvaise tolérance digestive).

Au deuxième mois, douleurs de l'épaule droite, s'aggravant malgré les antalgiques et la suppression du 1314 Th.

Au cinquième mois, apparition d'un syndrome acrodynique très douloureux de la main droite (type 2) et impotence fonctionnelle de l'épaule (type 2) justifiant le transfert du sanatorium à la Clinique Rhumatologique. Résistance à tous les traitements. Apparition de douleurs du poignet gauche, faisant porter le diagnostic de P.C.E. et instituer un traitement par la nivaquine. Retour dans le Service de Phtisiologie et reprise d'un traitement par streptomycine, I.N.H. (10 mg/kg) et 1314 Th (0,75 g/jour).

Au neuvième mois, syndrome acrodynique des deux mains, P.S.H. des deux épaules et douleurs du genou droit. Anorexie, état dépressif qui s'aggravent rapidement, aboutissant au refus d'alimentation et à la prostration complète. Dysarthrie, trémulation des extrémités, hyperesthésie cutanée, syndrome de Parinaud. Les jours suivants, état subcomateux avec perte des matières, escarres, hyperthermie à 39°. Arrêt de tout traitement. Amélioration les jours suivants permettant la reprise de l'alimentation, puis transformation spectaculaire de la situation après administration de vitamine PP en injection. Régression du syndrome acrodynique et des troubles neurologiques. Un mois plus tard, la malade mène une vie normale, mais des douleurs des mains et l'impotence des épaules persisteront pendant plusieurs mois.

• **OBS. N° 5 :** Homme de cinquante ans

T.P. récente du L.S.G., traitée par I.N.H. (10 mg/kg) et 1314 Th (1 g/jour). Au troisième mois, apparition de paresthésies des mains et des pieds, puis de douleurs vives. Amélioration après traitement par la vitamine PP, mais persistance de douleurs atténuées des épaules et de la main droite. Remplacement du 1314 Th

par de la cyclosérine (0,75 g/jour). Au septième mois, les deux épaules sont bloquées. Sort du sanatorium après une année de traitement. Récupération progressive des mouvements.

• OBS. N° 6 : Homme de soixante-dix ans

T.P. ancienne du L.S.D. déjà traitée par I.N.H. et streptomycine. Relance thérapeutique par P.A.S. (une perfusion quotidienne de 15 g), I.N.H. (5 mg/kg) et 1314 Th (0,75 g/jour). Mauvaise tolérance digestive. Remplacement du P.A.S. par la cyclosérine (0,75 g/jour) après un traitement d'un mois.

Au deuxième mois, aggravation des troubles digestifs et apparition de douleurs cervico-scapulo-brachiale droites et de paresthésies de la main droite.

Au troisième mois, on constate un blocage de l'épaule droite (type 3) et un aspect acrodynique de la main droite (type 2). L'examen électromyographique conclut à un « processus neurogène diffus, de type polynévritique ». Traitement par la vitamine PP. Sédation des douleurs et des troubles vaso-moteurs. Récupération lente de la mobilité de l'épaule.

• OBS. N° 7 : Femme de cinquante-deux ans

T.P. récente, bilatérale, moyennement étendue, avec altération de l'état général, chez une femme alcoolique et déprimée. Traitée par I.N.H. (8 mg/kg) et streptomycine (1 g/jour) pendant deux mois, puis par I.N.H. (8 mg/kg) et 1314 Th (1 g/jour) en raison d'une hypoacousie. Mauvaise tolérance : anorexies, gastralgies, nausées ; état dépressif marqué avec crises de larmes et idées de suicide.

A la troisième semaine de traitement, paresthésie des pieds et des mains, et apparition brutale de violentes douleurs de l'épaule gauche. Le taux de nicotinamidémie est bas et le test au tryptophane est positif. Traitement par la vitamine PP : sédation des douleurs scapulaires en quarante-huit heures et amélioration du comportement, mais les troubles digestifs persistent.

Au troisième mois, installation de troubles psychiques graves (mélancolie délirante et agitation anxieuse) imposant le transfert dans un service psychiatrique. Arrêt de la chimiothérapie. Médication neuroleptique. Vitaminothérapie massive. Régression des troubles en trois jours. Reprise du traitement avec I.N.H. seul, sans incidents.

• OBS. N° 8 : Homme de soixante-trois ans

Bronchopneumopathie chronique. T.P. ancienne du L.S.D. traitée par streptomycine (1 g/jour), P.A.S. (une perfusion quotidienne de 15 g) et I.N.H. (800 mg/jour sous forme de glyconiazide).

Au quatrième mois, après reprise d'activité à mi-temps et écart de régime (consommation d'alcool), apparition de troubles digestifs et de paresthésies très

douloureuses des pieds (sensation de brûlure et d'écrasement dans un brodequin), ainsi que d'un syndrome acrodynique de la main gauche (type 2), syndrome de persévération douloureuse.

Réduction de moitié de la dose d'I.N.H. Administration de complexe B. Rapide amélioration.

Au sixième mois, reprise d'activités normales, rapidement suivie d'une rechute de la neuropathie : myalgies diffuses, paresthésies très pénibles des pieds et des mains, enraidissement douloureux des épaules. Malgré un traitement cortisonique, blocage des deux épaules (type 3) et syndrome acrodynique des deux mains (type 2). Arrêt de la chimiothérapie. Sédation des douleurs en une semaine. Récupération complète en six semaines. Reprise du traitement quatre mois plus tard, sous forme d'I.N.H. (7,5 mg/kg), récidive des paresthésies et d'une impotence douloureuse de l'épaule gauche à la sixième semaine (importantes lésions d'arthrose vertébrale).

- **OBS. N° 9 :** Homme de quarante-neuf ans

Pyonéphrose considérée comme tuberculeuse. Néphrectomie droite. Traitement par streptomycine (1 g/jour) et I.N.H. (8 mg/kg). Bonne tolérance. A la sixième semaine, installation brutale de très violentes douleurs cervico-scapulo-brachiales gauches, irradiées à la main, avec épaule bloquée à la quarante-huitième heure. Le traitement anti-inflammatoire est inefficace et un syndrome douloureux de la main droite se manifeste quelques jours plus tard. Arrêt du traitement. Sédation très rapide des douleurs ; récupération de la mobilité de l'épaule en un mois.

- **OBS. N° 10 :** Femme de cinquante-sept ans

Antécédents de colite amibienne. Pleurésie séro-fibrineuse droite succédant à une infection saisonnière, considérée comme tuberculeuse. Traitement par streptomycine (1 g/jour) et I.N.H. (6 mg/kg). Mauvaise tolérance digestive (gastralgies). Au deuxième mois, apparition de violentes douleurs de l'épaule droite avec limitation des mouvements. Traitement anti-inflammatoire calmant les douleurs partiellement. Deux semaines plus tard, l'épaule est bloquée (type 3). Arrêt des tuberculostatiques ; injection de vitamine PP. Sédation immédiate de la douleur. Récupération d'une mobilité normale en six semaines.

(La malade avait eu une périarthrite de la même épaule dix ans auparavant après un traumatisme.)

- **OBS. N° 11 :** Femme de quarante ans

Pelvi-péritonite tuberculeuse révélée par un syndrome péritonéal aigu le 16 août 1958. Intervention compliquée de suppuration de la plaie, de surinfection staphylococcique, puis d'occlusion justifiant une réintervention. Ne sort de clinique qu'en

décembre, ayant reçu de nombreux antibiotiques et perdu 23 kg. A partir du 15 février 1959, reprise d'un traitement par streptomycine (1 g/jour) et I.N.H. (300 mg/jour, soit 6 mg par kg). Bonne tolérance pendant trois mois, sauf irritabilité et insomnie ; grossit de 7 kg. A la fin de mai, anorexie, douleurs abdominales, amaigrissement.

Le 13 juin, douleurs musculaires diffuses, se localisant ensuite au niveau de l'épaule gauche, qui se mobilise difficilement, et des cuisses.

Le 30 juin, épaule gauche douloureuse et bloquée ; douleurs crurales bilatérales et limitation à mi-course de l'abduction des hanches, symétrique, irréductible, sans signes cliniques ni radiologiques de coxite ; sédimentation à 47 et 66 mm.

Le 17 juillet, en raison de l'aggravation des troubles digestifs (gastralgies et nausées) et des douleurs qui atteignent également l'épaule droite, le traitement est interrompu. Régression rapide du syndrome algique ; nage possible au cours des vacances ; disparition des troubles digestifs et reprise pondérale.

Le 27 août, on constate : une limitation de l'abduction-rotation interne de l'épaule gauche et de l'abduction-rotation externe des deux hanches, ainsi qu'une ébauche de Dupuytren au niveau de la main droite. En vue d'une intervention complémentaire, le traitement est repris, associant streptomycine (3 g/semaine), glyconiazide (900 mg/jour correspondant à 400 mg d'I.N.H., soit environ 8 mg/kg) et complexe B. Bonne tolérance pendant deux mois, permettant une hystérectomie subtotale le 27 octobre, puis reprise progressive des douleurs, à prédominance scapulaire et beaucoup moins intenses qu'au début, avec blocage complet de l'épaule gauche et partiel de la droite ; impossibilité d'écarter les cuisses. La chimiothérapie est poursuivie jusqu'au 25 février 1960, en raison des lésions de salpingite tuberculeuse constatées sur la pièce.

Trois mois plus tard, régression complète des douleurs ; persistance d'une discrète limitation de l'abduction-rotation interne de l'épaule gauche et de l'abduction-rotation externe des hanches. Maladie de Dupuytren de la main droite avec ébauche de griffe en flexion de l'annulaire et de l'auriculaire (stade 2 d'Iselin).

• OBS. N° 12 : Homme de cinquante ans

T.P. ancienne du L.S.D. déjà traitée par P.A.S. et I.N.H. chez un alcoolique. Relance thérapeutique par streptomycine (1 g/jour) et I.N.H. (10 mg/kg). Mauvaise tolérance : anorexie, troubles digestifs, bouffées vaso-motrices et étourdissements après ingestion d'alcool. Arrêt, puis reprise du traitement. Récidive des troubles digestifs et, au deuxième mois, apparition d'un syndrome douloureux des deux épaules avec limitation des mouvements (type 2). La persistance malgré l'invitamination avec du complexe B impose l'arrêt du traitement. N'a pas été revu.

• OBS. N° 13 : Homme de cinquante ans

Gastrectomie pour ulcère au retour de capitivité. T.P. récente du L.S.D. traitée par streptomycine (1 g/jour) et I.N.H. (5 mg/kg) pendant neuf mois. Excellente tolérance. On augmente alors la dose quotidiennes d'I.N.H. (12 mg/kg

sous forme de glyconiazide). Parfaite tolérance jusqu'au quinzième mois. Reprise d'activité ; au bout de trois semaines, apparition de violentes douleurs de l'omoplate droite, que l'aspirine calme partiellement. Un mois plus tard, troubles digestifs (anorexie, gastralgies), amaigrissement et syndrome hyperalgique de l'épaule droite avec limitation des mouvements (type 2). Injection de vitamine PP : sédation rapide des douleurs, complète au sixième jour et récupération d'une mobilité normale en deux semaines.

• OBS. N° 14 : Femme de quarante-sept ans

T.P. ancienne du L.S.G. traitée par collapsothérapie pendant huit ans. Importantes séquelles pleurales. Une émission de B.K. après une infection saisonnière justifie un traitement ambulatoire par l'I.N.H. (10 mg par kg sous forme de glyconiazide). Bonne tolérance digestive.

A la cinquième semaine, paresthésies des pieds (engourdissement, marche sur du coton) et des mains (gonflées et endoloriçs le matin au réveil) précédant de peu l'apparition de violentes douleurs cervico-scapulo-brachiales gauches avec limitation des mouvements (type 2); il existe de plus des étourdissements, des palpitations et surtout des angoisses. Quelques jours plus tard, tout l'hémithorax gauche est endolori et le sein est gonflé, chaud, avec des veines saillantes, douloureux spontanément et au palper. On constate une éruption récente de folliculite péri-nasale et péri-buccale.

Traitement par la vitamine PP. Sédation des douleurs. Atténuation de l'éruption. L'impotence fonctionnelle de l'épaule et la tuméfaction mammaire persistant, la chimiothérapie est interrompue pendant deux semaines, puis reprise à plus faible dose (6 mg/kg) avec de la vitamine PP. Récupération complète sans récidive au cours d'une année de traitement.

• OBS. N° 15 : Femme de quarante ans

T.P. ancienne déjà traitée par collapsothérapie médicale gauche, puis cinq ans plus tard, par streptomycine, P.A.S. et I.N.H. (300 mg par jour pendant un an).

Poussée évolutive récente au niveau du L.S.D. Relance thérapeutique d'abord par I.N.H. (750 mg/jour, soit 15 mg/kg sous forme de glyconiazide) pendant cinq semaines ; on associe alors le 1314 Th (0,50 g/jour). Le douzième jour, apparition de troubles digestifs (anorexie, nausée, diarrhée) et de violentes douleurs cervico-scapulo-brachiale gauches s'étendant secondairement à la main (élancements); de plus, l'épaule se mobilise difficilement (type 2). Traitement par vitamine PP. Effet immédiat sur la douleur et les troubles digestifs, mais installation d'un état dépressif avec troubles de l'idéation (ne peut élaborer ni exprimer ses pensées), du comportement (agressivité à l'égard de l'entourage) et impression de torpeur. On réduit la dose de 1314 Th (0,25 g/jour). Retour à une situation normale le troisième jour. Traitement poursuivi ensuite sans incidents.

• **OBS. N° 16 :** Femme de trente et un ans

T.P. récente, bi-apicale, prédominant dans le L.S.G. Grossesse en cours (troisième mois). Traitement par streptomycine (1 g/jour) et I.N.H. (10 mg/kg sous forme de glyconiazide). Excellente tolérance.

Au huitième mois, après l'accouchement, apparition de douleurs diffuses se localisant secondairement aux extrémités (paresthésies) et aux épaules (à droite principalement). Diagnostic : rhumatisme subaigu ; traitement salicylé peu efficace. Après six semaines d'évolution, douleurs persistantes des deux épaules (type 1). Sédation en une semaine sous l'effet de la vitamine PP. Reprise d'activités normales, l'I.N.H. étant continué à la même dose.

Au onzième mois, récidive des douleurs scapulaires et des paresthésies distales, associée à des troubles digestifs (anorexie, gastralgies, nausées) et surtout à un état dépressif sérieux (asthénie extrême, crises de larmes, crainte de ne jamais guérir et de ne pouvoir élever ses enfants).

Arrêt immédiat du traitement. Régression des troubles en deux semaines.

• **OBS. N° 17 :** Homme de cinquante-six ans

T.P. récemment découverte du L.S.D. d'abord traitée en sanatorium pendant six mois par perfusions quotidiennes de P.A.S. + I.N.H. et 1314 Th. Ensuite, traitement ambulatoire par streptomycine (3 g/semaine) et I.N.H. (10 mg/kg). Bonne tolérance digestive malgré un alcoolisme chronique. Au dixième mois, apparition de douleurs diffuses et constatation de nodules fibreux au niveau de la paume de la main droite. Malgré l'administration de vitamines B6 et PP, la situation s'aggrave progressivement. Au douzième mois, douleurs des pieds et des mains, manifestations pseudo-rhumatismales au niveau de la cheville droite et du coude droit. Maladie de Dupuytren bilatérale, prédominant à droite. La dose d'I.N.H. est alors réduite à 450 mg/jour. Les douleurs s'atténuent, mais des paresthésies des extrémités persistent cependant que la maladie de Dupuytren s'aggrave et qu'apparaissent des nodules fibreux de la plante des pieds, évoquant la maladie de Ledderhose.

• **OBS. N° 18 :** Femme de quarante-quatre ans

T.P. des deux lobes supérieurs reconnue en 1961. Traitée par streptomycine (1 g/jour) et I.N.H. (12 mg/kg) pendant un an, puis par l'I.N.H. seul (16 mg/kg) les trois années suivantes en raison d'émissions bacillaires intermittentes et d'une opposition à toute intervention.

En mai 1966, une thoracoplastie gauche est acceptée et une relance thérapeutique est décidée, associant I.N.H. (10 mg/kg) et 1314 Th (0,75 g/jour). Troubles digestifs intenses dès la première semaine. Le treizième jour, refus d'alimentation, état dépressif sévère avec peur de mourir et impérieuse envie de

fuir l'hôpital, lassitude extrême. La dose de 1314 Th est réduite (0,50 g/jour) et un traitement par la vitamine PP est commencé. Amélioration rapide, permettant de reprendre l'alimentation et d'effectuer l'intervention le 24 juin. Suites opératoires normales, permettant le retour au domicile le 7 juillet. Le traitement semble bien toléré ; le thorax n'est ni douloureux, ni déformé. Mais à la fin du mois, l'appétit redevient médiocre, l'humeur triste et de très violentes douleurs se manifestent au niveau de l'épaule gauche, qui irradient vers le bras et le sein, empêchant le sommeil. Avertie de ce risque, la malade arrête la chimiothérapie : sédation complète des douleurs en quarante-huit heures. Reprise du traitement : rechute identique cinq jours plus tard. Il en sera ainsi pendant deux mois, le traitement étant suivi huit ou dix jours, puis interrompu quelques jours chaque fois que les douleurs reparaissent.

Au quatrième mois, un endolorissement permanent avec enraidissement s'installe en même temps qu'une séborrhée du visage, une anorexie permanente et un discret état dépressif.

Arrêt du 1314 Th. Régression rapide de tous les troubles.

• OBS. N° 19 : Femme de cinquante-cinq ans

A l'occasion d'un examen systématique, découverte d'adénopathies latéro-trachéale et rétro-claviculaire à droite, considérées comme tuberculeuses en raison d'importantes calcifications des deux lobes supérieurs. Traitement par streptomycine (1 g/jour), I.N.H. (10 mg/kg) et 1314 Th (0,75 g/jour). Mauvaise tolérance digestive malgré l'administration de vitamine PP. Après un mois de traitement, anorexie complète, lassitude extrême, dépression anxieuse. Apparition de douleurs diffuses prédominant au niveau des deux épaules, puis de diarrhée avec fièvre à 39°. On arrête le 1314 Th. Régression immédiate de tous les troubles et en particulier des douleurs scapulaires qui s'accompagnaient d'une sensation d'enraidissement. Le traitement est ensuite poursuivi pendant dix mois sans aucun incident.

• OBS. N° 20 : Homme de quarante-quatre ans

T.P. ancienne du L.S.D., non traitée, se compliquant de dissémination miliaire aiguë avec localisation méningée. Traitement initial par streptomycine (3 g/jour), I.N.H. (1.750 mg/jour) et prednisone pendant six semaines. Rapide amélioration. On instaure alors un traitement classique associant streptomycine (1 g/jour) et I.N.H. (500 mg/jour).

A partir du cinquième mois, en raison d'une surdité, la streptomycine est remplacée par le 1314 Th (1 g/jour en 2 suppositoires). Assez bonne tolérance jusqu'au douzième mois. Une insomnie tenace, associée à des troubles du comportement et de la mémoire, fait réduire les doses d'I.N.H. (300 mg/jour) et de 1314 Th (750 mg/jour *per os*) et administrer de la vitamine B6.

Au quinzième mois, état dépressif : on constate alors l'existence d'une maladie de Dupuytren bilatérale avec nodosités palmaires et rétractions tendineuses.

TABLEAU I : *Traitements et troubles associés initialement*

N° obs.	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sexe	H	H	H	F	H	H	F	H	H
Age	63	42	58	75	50	70	52	63	49
Médicaments — I.N.H. .	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Médicaments — 1314 Th	+	+		+	+	+	+		
Médicaments — cyclo. .			+		+	+			
Médicaments — strepto. .								+	+
Médicaments — P.A.S. .						+		+	
Durée (mois)	1	3	4	2	3	2	2	4	1 ½
Troubles digestifs ..	+	+		+		+	+	+	
Paresthésies									
mains		+							
pieds								+	
mains + pieds					+		+		
Myalgies ..							+		
Etat dépressif							+		

12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
H	H	F	F	F	H	F	F	H	H
43	50	47	40	31	56	44	55	44	54
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
			+			+	+	+	+
+					+		+	+	+
2	16	1 ½	1 ½	8	10	2	1	15	11
+	+		+	+		+	+		
		+		+					+
				+	+		+		
+			+	+		+	+	+	+

Quelques jours plus tard, fugue nocturne, état confusionnel, refus d'alimentation et idées de suicide imposant un placement psychiatrique. Mélancolie stuporeuse évoluant favorablement après arrêt du traitement. Guérison sans rechute.

• **OBS. N° 21 :** Homme de cinquante-quatre ans

T.P. du L.S.D. récente, traitée par streptomycine (1 g/jour), I.N.H. (50 mg/jour) et P.A.S. (une perfusion quotidienne).

Au troisième mois, le P.A.S. est remplacé par le 1314 Th (0,75 g/jour). Assez bonne tolérance, sauf léger état dépressif jusqu'au onzième mois de traitement. Alors se manifestent des douleurs rhumatoïdes des épaules et des coudes, ainsi que des dysesthésies des extrémités. On diminue la dose d'I.N.H. (400 mg/jour) et on ajoute de la vitamine B6 (750 mg/jour). Sédation des phénomènes douloureux. Mais le seizième mois, on constate une amyotrophie de l'éminence thénar de la main gauche, qui s'aggrave progressivement et se bilatéralise.

Au dix-neuvième mois de traitement, amyotrophie importante des deux mains touchant les muscles des éminences thénar et hypothénar (main de singe) et les interosseux (griffe); rétraction des tendons fléchisseurs donnant une griffe de type médio-cubital. Il existe, de plus, des troubles de la marche et de l'équilibre, de la parole et de la déglutition. L'examen neurologique et ophtalmologique, la ponction lombaire et la recherche d'une syphilis n'apportent aucune donnée particulière. La chimiothérapie est arrêtée ; néanmoins, *quelques jours plus tard,* apparition d'un état confusionnel et délirant nécessitant le transfert dans un service psychiatrique, mais de courte durée. Un an plus tard, les amyotrophies ont notablement régressé, principalement à droite, et le comportement est normal.

COMMENTAIRE

Ce groupe d'observations permet un certain nombre de commentaires concernant les conditions d'apparition de ces accidents. Le *Tableau I* résume les principales données concernant les malades étudiés, les traitements en cause et certaines manifestations initialement associées.

1) Les malades

Parmi les 21 patients, nous comptons *12 hommes et 9 femmes,* dont les âges extrêmes sont trente et un et soixante-quinze ans, avec la répartition suivante :

— 30 à 39 ans : 1 ;
— 40 à 49 ans : 8 ;
— 50 à 59 ans : 8 ;
— 60 à 69 ans : 2 ;
— 70 à 79 ans : 2.

Il s'agissait 19 fois de *tuberculeux :* 17 étaient traités pour des lésions pulmonaires, 1 pour une pelvi-péritonite (*obs. n° 11*) et 1 pour un lymphome cervico-médiastinal (*obs. n° 19*).

Parmi les tuberculoses pulmonaires, 10 étaient récentes et 7 anciennes, 12 étaient unilatérales et 5 bilatérales, représentant toutes les formes communément observées actuellement en ce qui concerne l'étendue et la gravité. Une malade avait eu une thoracoplastie peu de temps auparavant (*obs. n° 18*).

Deux patients ont reçu des médicaments tuberculostatiques à la suite d'une erreur initiale de diagnostic : une pyonéphrose (*obs. n° 9*) et une pleurésie virale (*obs. n° 10*).

2) Les traitements

Nous ne tenons compte ici que *des traitements en cours* lorsque les accidents sont survenus, certains patients ayant reçu antérieurement d'autres médicaments tuberculostatiques ou des associations différentes.

Il s'agissait :

— 3 fois d'un traitement *simple :*
(I.N.H. seul);

— 12 fois d'un traitement *double :*
(I.N.H. + 1314 Th : 6 fois ; I.N.H. + streptomycine : 5 fois ; I.N.H. + cyclosérine : 1 fois);

— 5 fois d'un traitement *triple :*
(I.N.H. + streptomycine + 1314 Th : 3 fois ; I.N.H. + streptomycine + cyclosérine : 1 fois ; I.N.H. + streptomycine + P.A.S. : 1 fois);

— 1 fois d'un traitement *quadruple :*
(I.N.H. + 1314 Th + cyclosérine + P.A.S.).

Il en ressort que tous les types de traitement peuvent être en cause et que le seul médicament utilisé dans tous les cas est l'isoniazide.

Dans 3 observations (*obs. n^os 13, 14* et *16*), la drogue est seule en cause, à la dose de 10 à 12 mg/kg par jour, et dans 6 autres (*obs. n^os 8, 9, 10, 11, 12* et *17*), elle est associée seulement à la streptomycine, selon le schéma classique.

L'éthionamide ne peut être incriminé que chez 11 malades et la cyclosérine 3 fois. La démonstration est ainsi faite qu'on ne saurait incriminer uniquement l'usage de ces drogues.

De plus, dans aucun cas, les posologies ne se sont écartées de celles qu'on préconise actuellement.

En ce qui concerne *la date d'apparition des troubles*, on constate qu'ils se manifestent le plus souvent au cours des quatre premiers mois de traitement (16 cas), la plus grande fréquence se situant au deuxième mois, ou tardivement, entre les huitième et seizième mois (5 cas). C'est alors qu'on peut trouver une cause favorisante (par exemple reprise d'activité) et assister à l'installation rapide d'une maladie de Dupuytren (*obs. n*^{os} *17* et *20*) ou de rétractions tendineuses (*obs. n*^{o} *21*).

3) Les troubles associés

Nous leur accordons une grande importance. Ils précèdent habituellement les accidents majeurs de la chimiothérapie antituberculeuse et ont, de ce fait, une grande valeur d'alarme. Ils peuvent les accompagner ou survenir secondairement, ce qui aide au diagnostic.

1) *Les troubles digestifs* (anorexie, gastralgies, nausées) et *l'amaigrissement* sont presque toujours les premiers en date : ils ont été présents chez 14 malades.

2) *Les paresthésies des extrémités* existent dans 7 observations, atteignant 5 fois les pieds et les mains, ce qui est très caractéristique de la neuropathie induite par l'I.N.H.

3) *Les myalgies diffuses* ont été signalées 5 fois au début de l'évolution.

4) *Un état dépressif d'installation récente* accompagna les accidents douloureux chez 8 patients et une encéphalopathie sévère fut observée 4 fois (*obs. n*^{os} *4, 7, 20* et *21*).

* *

Les premières observations de pseudo-rhumatisme provoqué par la chimiothérapie antituberculeuse sont celles que G. Morichau-Beauchant, J. Morichau-Beauchant, P. Dussouil et G. Vinot ont rapportées en 1958 sous le titre « Cyclosérine et algies cervico-brachiales ».

- **OBS. I :** F... René, cinquante-cinq ans, cultivateur

Ethylique avéré.

Entre à l'Hôtel-Dieu, le 18 août 1955, pour tuberculose pulmonaire bilatérale grave. Très fébrile avec grosse atteinte de l'état général. Amaigrissement de 16 kilos.

Traitement de cyclosérine suivant la méthode :

— 1 capsule, cinq jours ;
— 2 capsules, cinq jours ;
— 3 capsules, cinqjours ;
— 4 capsules + phénobarbital 0,10 g.

La température persiste avec amélioration de l'état général cependant. Reprise de poids de 1 kg. Etat radiologique stationnaire, peut-être même un peu aggravé. On ajoute alors 6 comprimés de rimifon. La température baisse en restant cependant encore irrégulière. Reprise de poids de 2 kg en un mois. Image radiologique en voie d'amélioration.

En décembre : apparition de douleurs vives dans le bras droit, entraînant de l'insomnie et impotence fonctionnelle considérable dans les gestes simples (action de se vêtir, manger).

L'examen montre une douleur irradiée vers le bras et vers la région cervicale avec maximum au niveau de la région deltoïdienne. Douleur à la pression des masses musculaires sans autres perturbations de la sensibilité ni des réflexes. L'examen électrique montre une réaction légère de dégénérescence partielle sur les différents territoires du membre supérieur droit plus accentuée au niveau du circonflexe.

Un traitement radiothérapique institué ne donne aucun résultat.

L'arrêt de la cyclosérine est suivi rapidement de la disparition des douleurs et du retour en quelques jours à la normale des mouvements des bras.

• **OBS. II :** P... Catalas, soixante ans, manœuvre

Ancien tuberculeux déjà traité par un pneumothorax droit abandonné et les antibiotiques usuels.

Entre le 21 septembre 1956, à l'Hôtel-Dieu, pour tuberculose pulmonaire évolutive du poumon droit avec gros amaigrissement. Traité par la cyclosérine seule du 23 septembre au 8 novembre 1956. Reprend 5,300 kg. Disparition de la température. Image radiologique inchangée. On ajoute au traitement 6 comprimés de rimifon. Apparition de douleurs très violentes le 21 janvier 1958, à type de fourmillement dans le bras gauche avec prédominance nocturne, sans gêne fonctionnelle marquée. L'examen ne montre pas de troubles des réflexes, ni de la sensibilité et l'examen électrique est normal.

La radiographie de la colonne cervicale montre une légère arthrose de la colonne cervicale en C5-C6.

On arrête la cyclosérine et on assiste à la disparition des douleurs en moins de huit jours.

• **OBS. III :** Mme M..., cinquante-six ans, cultivatrice

Diabétique de longue date, assez bien équilibrée.

Entre à l'Hôtel-Dieu, le 30 juillet 1955, pour tuberculose pulmonaire bilatérale largement excavée à gauche.

Traitée sans résultat par le P.A.S., streptomycine, rimifon pendant un an. Les germes sont résistants à ces trois antibiotiques du fait d'un traitement antérieur.

Mise à la cyclosérine le 24 juillet 1956, sans autre traitement. Amélioration rapide de l'état général. Reprise de poids régulière de 1 kg par mois. Amélioration radiologique parallèle.

En décembre 1956, apparition de douleurs vives dans les deux épaules et les deux bras, sur un fond douloureux antérieur. Les douleurs deviennent rapidement intolérables. L'examen clinique montre une hypoesthésie dans le territoire du circonflexe droit et des douleurs à la pression des masses musculaires du bras, surtout à droite. Pas de troubles à l'examen électrique.

L'arrêt de la cyclosérine entraîne la disparition rapide des douleurs observées.

• **OBS. IV :** M. C... Constant, cinquante-sept ans, cultivateur

Ethylique avéré.

Cavité résiduelle du sommet droit résistante aux traitements usuels. Traité par la cyclosérine depuis octobre 1956 :

— 4 capsules à 0,25 + phénobarbital.

En janvier 1957, apparition de douleurs très vives dans les deux épaules, s'irradiant aux avant-bras et aux bras avec paroxysmes.

Arrêt de la cyclosérine en février 1957 et disparition de tous les troubles observés.

Il s'agit manifestement de phénomènes douloureux induits par le traitement, remarquables par leur topographie, leur intensité, surtout *leur régression rapide après arrêt des médicaments en cause.*

Ces faits que les rapporteurs ont parfaitement soulignés, est un argument étiologique très important. Plusieurs faits méritent également d'être soulignés :

— dans 2 observations (*obs. III* et *IV*), la cyclosérine était administrée isolément mais à forte dose (4 g/jour) et associée au phénobarbital (0,10 par jour);

— dans les 2 autres observations (*obs. I* et *II*), les phénomènes douloureux sont apparus lorsqu'on a ajouté 300 mg d'isoniazide ;

— enfin, tous ces sujets étaient manifestement atteints de formes graves, anciennes de tuberculose pulmonaire ; 2 étaient des alcooliques et une troisième, diabétique.

Il est également notable que la description des douleurs souligne leur caractère neurologique : « Continuelles, à type de fourmillement et de brûlures superficielles..., très vives la nuit, entraînant l'insomnie. »

Les auteurs soulignent également l'impotence fonctionnelle des épaules : « Grande difficulté pour mettre la main sur la nuque... Un des malades ne pouvait ni s'habiller, ni manger seul. »

Enfin, ils insistent sur deux caractères essentiels : l'âge des patients (entre cinquante et soixante ans) et « la disparition complète, rapide de la douleur aussitôt après l'arrêt de la cyclosérine ».

Leur conclusion mérite également d'être rapportée :

« Les accidents cérébraux de la cyclosérine sont bien connus. Les faits que nous rapportons semblent bien indiquer qu'elle peut atteindre également le système nerveux périphérique, peut-être sur un terrain prédisposé. »

Ainsi, G. et J. Morichau-Beauchant ont eu le mérite de rattacher ces manifestations douloureuses à la pathologie névritique et d'établir une indiscutable relation de cause à effet entre le traitement tuberculostatique et ces accidents insolites.

* *

L'observation rapportée par F. Coste et G. Brouet, le 18 juin 1966, à la réunion commune des *Ligues belge et française contre le Rhumatisme*, est également très intéressante, car il s'agit d'une « pseudo-polyarthrite rhizomélique ».

- **Observation résumée :** Homme de quarante-sept ans

Infection urétro-prostatique installée en avril 1963, traitée sans succès par différents antibiotiques.

A la fin de l'année 1964, l'isolement, probablement accidentel, de bacilles tuberculeux fait entreprendre un traitement par streptomycine, isoniazide et P.A.S., ce dernier médicament étant remplacé par de l'éthionamide au troisième mois.

Au mois de mars 1965, apparition de douleurs et de paresthésies des membres, avec altération de l'état général (amaigrissement de 20 kg en six mois) et installation progressive d'un véritable tuphos.

Progressivement, les deux épaules se bloquent, réalisant « une double périarthrite scapulo-humérale », puis apparaissent des douleurs du bassin, du bas-ventre, des cuisses, réveillées par la moindre immobilisation des hanches.

Il existe une hypoesthésie des quatre extrémités, au chaud, au froid, au tact, à la piqûre.

En décembre 1965, le tableau clinique se caractérise par l'association d'un syndrome très voisin de la pseudo-polyarthrite rhizomélique et d'un syndrome neurologique particulier, évoquant une multinévrite périphérique.

Il existe des *manifestations acrodyniques et un état dépressif.*

Enfin, fait très singulier, une cataracte s'est développée simultanément.

Ce syndrome « myo-neuro-articulaire » n'a régressé que très lentement et partiellement après l'interruption de la chimiothérapie, d'importants troubles persistant encore après six mois d'observation.

* *

A la séance du 19 octobre 1966 de la *Ligue française contre le Rhumatisme*, M. LEQUESNE et R. MOGHTADER ont rapporté 2 cas particulièrement sévères, que nous reproduirons intégralement.

• OBS. I : Mme Ca... Jeanne, soixant-quatre ans

Nous est adressée par son phtisiologue, le 14 mai 1965, pour douleurs des doigts, des épaules et des genoux d'apparition récente.

Circonstances étiologiques :

En 1929, tuberculose du sommet droit. En 1964, la malade se met à tousser ; on découvre à cette occasion un très léger remaniement des images fibro-cicatricielles du sommet droit et, dans l'expectoration, on trouve un unique bacille acido-alcoolo-résistant jamais retrouvé ultérieurement. La rechute est donc fort douteuse. Cependant, par prudence, la malade reçoit à partir de décembre 1964 une perfusion intra-veineuse 6 fois par semaine, contenant : 1 g de streptomycine, 15 g de P.A.S. et 500 mg d'isoniazide. *Per os*, elle reçoit de plus : 200 mg d'I.N.H. et 250 mg de vitamine B6 chaque jour. A partir du 15 mars 1964, on ajoute 500 mg d'éthionamide par voie rectale chaque jour. Cette drogue sera arrêtée en mai, un mois après le début du rhumatisme. En mai également, on cessera les perfusions au profit d'un traitement purement oral d'I.N.H. plus P.A.S.

L'atteinte algo-dystrophique :

Elle a commencé par une période de polyarthralgies avec sensation d'« ankylose », d'enraidissement des genoux, des épaules et des mains au troisième mois de traitement, avant l'adjonction du 1314 Th. Celui-ci semble avoir précipité les choses, puisqu'en avril 1965 la malade souffrait beaucoup plus des doigts, des épaules et des genoux. Douleurs permanentes, supportables, mais s'exagérant aux mouvements. Douleurs insensibles à l'aspirine, sans caractère inflammatoire : pas d'exagération nocturne ni matinale.

Au premier examen en avril 1965 :

Les métacarpo-phalangiennes et plus encore les inter-phalangiennes proximales des deuxième, troisième et quatrième doigts de chaque main présentaient une tuméfaction douloureuse avec raideur de 30 % environ par rapport à la mobilité normale. La flexion et l'extension complètes étaient impossibles. La tuméfaction était telle que la patiente avait dû scier son alliance.

Troubles trophiques :

Léger œdème global du dos de la main et surtout main plus chaude que normalement, veines plus dilatées, sans troubles de l'insudation.

Dans les paumes, nous découvrons des nodules fibreux débutant des deux côtés, type Dupuytren.

Les épaules sont douloureuses et enraidies : déficit de mobilité environ 50 %. L'abduction ne dépasse pas 80°. Les genoux sont douloureux à la mobilisation. De même les hanches.

La biologie est normale : vitesse de sédimentation 10-30 mm, latex et Waaler-Rose négatifs, antistreptolysines 50 unités, hémogramme normal.

Il n'y a pas de signes généraux, pas d'amaigrissement, aucune tare particulière : ni dénutrition récente, ni alcoolisme. Légère neurotonie. Tachyarythmie sans angor ni coronarite.

Evolution :

C'est pratiquement l'évolution spontanée que nous présentons.

En effet, la malade n'a pris que durant quelques jours le méprobamate et le penthonium conseillés. La suspension du 1314 Th et la réduction des doses d'I.N.H. à 600 mg par jour *per os* semble avoir suffi à obtenir l'évolution favorable :

— le 5 juillet 1965, trois mois après le début de l'algo-dystrophie, état stationnaire : abduction des épaules 80°, rotation externe 20°, rotation interne 70°. Biologie normale, sauf légère accélération de la vitesse de sédimentation à 18-38 mm. Radiographie : aucune ostéoporose, découverte fortuite d'une maladie de Paget de la tête humérale gauche. Les douleurs persistant, nous faisons deux infiltrations intra-articulaires d'hydrocortisone dans l'épaule droite. Les douleurs cessent en dix jours ;

— en septembre 1965, environ six mois après le début, le syndrome algique est à peu près guéri, mais la raideur persiste ; elle va diminuer progressivement ;

— en décembre 1965, la malade a récupéré l'extension et la flexion complète des doigts, la mobilité complète des épaules. Il ne reste qu'une fibrose minime dans chaque paume et quelques douleurs des genoux qui disparaîtront dans les quatre mois suivants.

A noter deux éléments qui auraient pu être aggravant et qui ne le furent pas : en mai, un choc moral (deuil), et en décembre, une fracture du col de l'humérus droit. Aucune recrudescence de l'algo-dystrophie ne fut cependant enregistrée.

• **OBS. II :** Mme Ni... Jeanne, soixante-douze ans

Nous est adressée le 9 mars 1966 pour douleurs persistantes des doigts et des genoux depuis novembre 1965.

Circonstances étiologiques :

Image de tuberculose fibreuse droite connue et sans changement depuis dix ans ; bacilloscopies toujours négatives. Fin septembre 1965, hémoptysie bacillifère. On commence, début octobre, le traitement par l'I.N.H. : 450 mg *per os*, strepto-

mycine intra-musculaire (1 g par jour) et P.A.S. intra-veineux. Le 1er novembre, on ajoute du 1314 Th (500 mg par jour).

L'atteinte « rhumatismale » :

Elle débute quinze jours plus tard (mi-novembre) par un gonflement douloureux de l'inter-phalangienne proximale du médius droit, avec limitation de l'extension. Simultanément, douleurs de l'épaule droite et des deux genoux. Peu après, les autres inter-phalangiennes proximales sont atteintes, inégalement, davantage à droite qu'à gauche.

L'évolution est irrégulière : l'épaule droite est libérée en quinze ou vingt jours ; aux doigts, la douleur s'amende, mais le gonflement persiste et la raideur s'accroît ; les genoux restent douloureux, mais non limités. La douleur n'a jamais eu le type inflammatoire : elle n'existe qu'aux mouvements.

Au premier examen, en mars 1966 :

Toutes les inter-phalangiennes proximales des doigts de la main droite sont le siège d'une tuméfaction modérée mais dure, et peu douloureuse, et d'une limitation de mobilité ; extension et flexion déficitaires de 25 % environ. Il existe des nodules fibreux, type Dupuytren, débutant dans les deux zones, nets à gauche, discrets à droite. Aux genoux, simple douleur en fin de flexion. Epaules souples et indolores.

Biologie :

Waaler-Rose et latex sont négatifs. Vitesse de sédimentation : 30-61 mm. Electrophorèse : albumine 48 %. Globulines α_1 : 5 % ; β : 14 % ; α_2 : 10 % ; γ : 23 %.

Les radiographies :

Mains, épaule et genoux sont et restent normaux sans ostéoporose.

Evolution :

On supprime le 1314 Th ; on remplace l'I.N.H. par l'isonicotinylhydrazone des polysaccharides de l'amidon oxydé (isionamyl), drogue combinant I.N.H. et vitamine PP, qui sera administré jusqu'à la fin de 1966. On conseille la griséofulvine qui n'est tolérée que dix jours, sans amélioration rapide décelable, et la kinésithérapie active des doigts. Revue fin avril, la malade se trouve très améliorée ; elle a regagné les trois quarts de la mobilité perdue des doigts, mais les épaules sont redevenues un peu limitées, de 15 à 20° environ, et un peu douloureuses à la mobilisation ; les genoux très sensibles en flexion et extension forcées et spontanément douloureux à la descente des escaliers. Une seule infiltration d'hydrocortisone les rendra indolores.

En juin, brusque douleur vive avec gonflement du poignet gauche, calmée par l'immobilité, rémission spontanée incomplète en quelques jours.

En octobre, la malade qui prend toujours 800 mg par jour d'isoniamyl (soit 200 mg par jour d'I.N.H.) continue à souffrir modérément de son poignet gauche. Depuis début septembre, rechute modérée de la capsulite des inter-phalangiennes proximales des doigts droits, sauf le pouce ; au début d'octobre, douleur et gonflement de la cheville gauche avec, à l'examen, douleur à la

mobilisation et à la pression de la synoviale antérieure. Une infiltration cortisonique calme cette douleur à la cheville.

Etude du terrain :

Anorexique depuis de longues années, cette malade s'alimente très peu. Elle est assez maigre. Pas d'éthylisme (un demi-litre de vin rouge par jour).

Notons une atteinte « rhumatismale » préalable : douleur de l'épaule droite, modérée, pendant un mois, en juin 1965.

Il s'agit de formes sévères survenant également chez des sujets âgés, dont les manifestations initiales évoquaient un rhumatisme.

Dans le premier cas, les troubles sont apparus alors que le traitement ne comportait que de l'isoniazide et du P.A.S. avec de la vitamine B6 ; l'adjonction d'éthionamide a manifestement aggravé la situation.

Dans le second cas, le rôle déclenchant du 1314 Th apparaît encore plus évident.

Chez les deux patientes, examinées assez tardivement, les troubles trophiques sont au premier plan, atteignant les épaules et les mains (fibrose des interphalangiennes proximales, type capsulite, avec limitation des mouvements ; nodules fibreux palmaires, type Dupuytren).

* *

Les 28 observations françaises que nous avons réunies montrent les différents aspects cliniques et évolutifs de ces singuliers accidents.

Les indications fournies dans le bref rapport de McKusick et Mein Hsu, qui concernent 15 sujets traités par I.N.H. et P.A.S., suggèrent formellement qu'il s'agit de cas comparables.

Enfin, dans le travail de Good, Green et Zarafonetis, où 7 observations sont analysées, c'est également l'I.N.H. qui est en cause. Les différentes formes cliniques évoquées sont celles décrites par les auteurs français.

De plus, l'importance des paresthésies et des troubles du comportement y est souligné, ainsi que le rôle favorisant de la malnutrition.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

L'ensemble des observations actuellement rapportées permet une description clinique précise de ce « pseudo-rhumatisme ».

Il se manifeste généralement chez des sujets ayant plus de cinquante ans et touche également les deux sexes.

Il survient habituellement dans un délai de six à douze semaines après l'installation de la chimiothérapie, mais peut ne devenir évident qu'après de nombreux mois de traitement. Il s'installe souvent de façon rapide, aiguë, mais il peut aussi se développer lentement et insidieusement. A ce point de vue, on peut opposer des formes « précoces » où les douleurs sont au premier plan, attirant tôt l'attention, et des formes « tardives » où les troubles trophiques dominent la scène.

La topographie des troubles est une des caractéristiques majeures de ces accidents.

Bien qu'une atteinte des membres inférieurs puisse s'observer chez certains patients, les manifestations pseudo-rhumatismales de la chimiothérapie antituberculeuse se localisent électivement *au niveau des membres supérieurs.*

Il en est ainsi dans les 21 observations étudiées par J. MARCHE et P. CHATARD, où l'atteinte des membres inférieurs n'existait que dans 4 cas.

Les localisations majeures sont *les épaules* et *les mains,* ce qui apparaît nettement dans le *Tableau II* concernant cette série.

Un syndrome « épaule-main » fut réalisé chez 9 malades ; il était bilatéral chez 4 d'entre eux.

TABLEAU II : *Localisations au début et à l'acmé de l'évolution*

L'ÉVOLUTION	Au début			A l'acmé		
	Nbre	*Nbre*	*Isolé*	*Isolé*	*Associé*	*Associé*
Epaules :						
D.	5	3	2	4	2	2
G.	7	5	2	7	4	3
D. et G.	5	2	3	7	2	5
Total :	**17**	*10*	*7*	**18**	*8*	*10*
Mains :						
D.	3		3	4		4
G.	2		2	1		1
D. et G.	3	2	1	7	3	4
Total :	**8**	*2*	*6*	**12**	*3* *	*9*
Coudes	**2**		*2*	**1**		*1*
Hanches				**1**		*1*
Genoux				**1**		*1*
Pieds	**2**		*2*	**1**		*1*

(*) Maladies de Dupuytren.

1) Les épaules

L'atteinte des épaules exista chez 19 malades ; elle manqua seulement dans 2 cas où une maladie de Dupuytren bilatérale fut la manifestation prédominante (*obs. n*^{os} *17* et *20*).

Cette localisation est unilatérale (11 fois) ou bilatérale (8 fois), fait singulier mais d'autant plus notable qu'il en fût ainsi dès le début de l'évolution dans 5 observations. Le côté gauche est plus fréquemment touché que le droit. Dans la majorité des observations, la *douleur* est le symptôme majeur et initial. Il s'agit le plus souvent d'une douleur aiguë, permanente, lancinante, avec des paroxysmes

spontanés, surtout nocturnes. Elle siège principalement au niveau du moignon de l'épaule, mais elle est fréquemment irradiée au cou, à la mastoïde ou à la région antibrachiale.

En règle, l'installation est brutale, un matin au réveil ou après un effort ; parfois le processus est subaigu, n'atteignant une grande acuité qu'après quelques jours d'aggravation progressive, ou le demeurant pendant tout le cours de l'évolution.

La douleur peut être l'unique expression de l'atteinte scapulaire (type 1). Il en fut ainsi dans 7 observations, dont 6 comportèrent une modification précoce du traitement.

Mais *l'enraidissement* est également une des plus remarquables caractéristiques de ces atteintes scapulaires, non seulement par sa précocité mais surtout par son installation rapide. Dans les formes aiguës habituelles, la limitation des mouvements de rotation, d'abduction et d'élévation est constatée parfois dès les premières heures et la mobilisation passive de l'articulation, omoplate immobilisée, est impossible. Fait essentiel, cette impotence fonctionnelle n'est pas la simple conséquence de la douleur : elle persiste sous analgésiques. Au cours de l'examen, tout le moignon de l'épaule est sensible, avec parfois un maximum antéro-externe, et les mouvements ne provoquent qu'une exagération modérée de la douleur de fond. De plus, les salicylés, la phénylbutazone et les corticoïdes sont peu actifs. Au contraire, comme nous avons pu le constater chez un patient, les opiacés suppriment la douleur mais la limitation des mouvements demeure. L'enraidissement était partiel dans 6 de nos observations, qui réalisaient une forme commune de périarthrite de l'épaule (type 2). Mais le tableau clinique fut celui de « l'épaule bloquée » (type 3) dans 6 cas.

L'installation peut être rapide, en moins de deux semaines, et les douleurs sont parfois peu intenses.

2) Les mains

Les mains ont été touchées dans 13 observations, mais de façon moins stéréotypée que les épaules.

Cette atteinte fut unilatérale (6 fois : 4 à droite et 2 à gauche) ou bilatérale (7 fois), initiale chez 8 malades seulement.

La *douleur* est l'expression la plus commune. Le plus souvent, elle s'installe progressivement et atteint d'abord les doigts, qui sont le siège de paresthésies avec paroxysmes nocturnes et raideur mati-

nale. Cette forme initiale (type 1), qui ne se distingue guère de la neuropathie classique, peut régresser rapidement si la chimiothérapie est interrompue. Sinon, la situation s'aggrave plus ou moins rapidement : les douleurs sont alors permanentes, intenses, lancinantes, atteignant toute la main et même le poignet ; un gonflement plus ou moins marqué, un léger érythème et surtout une sudation remarquable sont associés. Cette main « acrodynique » est très sensible aux attouchements et se mobilise peu spontanément, du fait de la douleur mais aussi d'un certain degré d'enraidissement qui « la fige », selon l'expression d'un patient.

Ce syndrome très caractéristique (type 2) et d'emblée évocateur d'un rhumatisme neurotrophique fut observé 5 fois, toujours associé à une atteinte des épaules, bilatéral chez 2 malades.

Lorsque le traitement est interrompu, les douleurs diminuent rapidement d'intensité et les phénomènes vaso-moteurs s'estompent progressivement, mais des paresthésies peuvent persister pendant assez longtemps.

Les faits constatés dans 4 cas sont différents, objectivant un processus de « fibro-tendinite » très remarquable par son développement rapide mais insidieux (type 3). Il s'agit 3 fois d'une *maladie de Dupuytren :*

— bilatérale et symétrique chez 2 hommes ayant reçu une chimiothérapie prolongée, elle fut précédée par un syndrome myalgique diffus et des paresthésies des mains dans 1 cas (*obs. n° 17*), et accompagnée de manifestations encéphalitiques dans l'autre (*obs. n° 20*);

— unilatérale à droite chez une femme de quarante ans traitée pour pelvi-péritonite tuberculeuse, elle s'associa à une atteinte des épaules et des hanches (*obs. n° 11*).

Dans un cas observé par MM. Tournant et Maarek et que nous rapportons, des douleurs pseudo-rhumatismales des épaules, des coudes et des mains, associées à des paresthésies des extrémités et à des troubles du comportement, ont précédé le développement d'une fibro-tendinite rétractile bilatérale des fléchisseurs des doigts (*obs. n° 21*).

3) Les coudes

Si des douleurs diffuses du membre supérieur sont communément observées, une atteinte nettement individualisée du coude est rare et uniquement algique (3 cas).

Contrairement à la neuropathie périphérique initialement décrite chez les tuberculeux traités par l'isoniazide, qui touche d'emblée les extrémités, *cette forme a un début scapulaire le plus souvent,* ce qui a justifié la qualification de « neuro-musculaire rhizomélique », employée dans les publications antérieures. Il en fut ainsi dans dix-sept observations. Quatre fois seulement, les épaules furent initialement épargnées : il s'agissait des mains dans trois cas (*obs. n*os *1, 8* et *20*) et du coude et d'un pied dans une maladie de Dupuytren (*obs. n*° *17*).

L'atteinte associée, primaire ou secondaire, de l'épaule et de la main est la seconde notion remarquable : *un syndrome épaule-main fut réalisé cinq fois dès le début de l'évolution et neuf fois à l'acmé.*

Des associations diverses sont réalisées :
— les 2 épaules et les 2 mains (*obs. n*os *4* et *8*);
— les 2 épaules et la main droite (*obs. n*os *5* et *11*);
— l'épaule droite et la main droite (*obs. n*os *2* et *6*);
— l'épaule gauche et les 2 mains (*obs. n*os *1* et *9*);
— l'épaule gauche et la main gauche (*obs. n*° *1*).

Dans la majorité des cas (5), l'épaule est bloquée (type 3) et la main est objectivement touchée (type 2).

L'examen neurologique révèle parfois une hypo-esthésie paradoxale à la piqûre, de discrètes perturbations des sensibilités profondes, une légère diminution de la force segmentaire et de la réflectivité dans les territoires touchés.

Les radiographies, dans les cas où elles ont été faites, n'ont montré aucune ostéoporose notable.

La sédimentation n'est que modérément et inconstamment accélérée. *Le pronostic est habituellement bon,* surtout en ce qui concerne les épaules : lorsque la chimiothérapie est interrompue tôt, la douleur s'atténue rapidement et les enraidissements regressent en quelques semaines, complètement. Si le traitement est poursuivi sans modifications pendant plusieurs mois, la récupération est beaucoup plus lente, et parfois incomplète. De plus, les fibro-tendinités des mains sont probablement irréversibles lorsque s'est constitué une maladie de Dupuytren. C'est dire l'importance d'un diagnostic précoce.

Les atteintes des membres inférieurs sont possibles mais rares et beaucoup moins caractéristiques : douleurs des pieds et des chevilles chez deux malades, d'un genou chez un autre, surtout atteinte bilatérale des hanches dans un cas dont l'intérêt mérite d'être souligné.

Il s'agit de l'*observation n*° *11*, de la série étudiée par J. Marche et P. Chatard.

Un tel tableau pouvait évoquer la « pseudo-polyarthrite rhizomélique.

L'observation rapportée par F. Coste et G. Brouet a posé le même problème. Il n'est d'ailleurs pas exclu que les fait étudiés et l'affection individualisée par J. Forestier et A. Certonciny aient des points de contact que nous évoquerons dans un autre travail.

Un problème particulierement intéressant est posé par les formes entraînant des troubles trophiques des extrémités. Les tendinites rétractiles des fléchisseurs des doigts représentent un aspect évolutif connu du rhumatisme neurotrophique ; des amyotrophies des petits muscles de la main sont généralement associées.

L'*observation n° 21*, précédemment résumée, est très caractéristique.

Les faits observés par Lequesne et Moghtader, par Good, Green et Zarafonetis sont tout à fait comparables, témoignant de la gravité possible de ces accidents.

Il semble justifié d'en rapprocher les cas de maladie de Dupuytren (*obs. n^os 11, 17* et *20*) qui ne sont pas isolés. Dans une thèse récente, M. Bennichou en a rapporté sept autres, dont un, associé à une maladie de Lapeyzonie et un autre à une maladie de Ledderhose. Une atteinte plantaire a été également constatée récemment chez un de nos patients (*obs. n° 17*). De tels faits, classiques, suggèrent qu'on est en présence d'une *maladie de système* où des facteurs locaux jouent probablement un rôle mais dont le déterminisme est d'ordre général.

Les publications de Mc Kusick et Mein Hsu et, plus récemment, de Good, Green et Zarafonetis, faisant état : l'une de quinze cas et l'autre de sept, ont confirmé le caractère stéréotypé de ces accidents qui ont été également décrits par les phtisiologues et rhumatologues de Montpellier.

1° L'atteinte des épaules est très remarquable par sa fréquence, sa précocité et sa bilatéralité (un tiers des cas de notre série). La douleur, souvent très intense initialement, et la limitation des mouvements, qui peut s'installer très rapidement, réalisent un syndrome typique de péri-arthrite scapulo-humérale et même d'épaule bloquée (*Frozen shoulder* des anglo-saxons).

2° L'atteinte élective des mains est également remarquable, bien que moins fréquente et habituellement retardée. L'aspect typique est celui « d'un rhumatisme neurotrophique » associant douleurs diffuses et troubles vaso-moteurs. Parfois, il s'agit seulement de paresthésies, comparables à celles que l'on observe communément avec l'I.N.H. en surdosage. De plus, dans certains cas, une maladie de Dupuytren et une rétraction des tendons fléchisseurs se constituent insidieusement.

3° Un syndrome épaule-main, remarquable par sa bilatéralité fréquente (4 cas sur 9 dans notre série), peut être réalisé, tantôt précocement et dans un délai assez court, tantôt secondairement et de façon progressive. Les observations américaines et les deux cas récemment rapportés par LESQUESNE et MOGHTADER illustrent bien cette éventualité.

Sur le plan nosologique, ces accidents doivent être intégrés dans le cadre du « rhumatisme neurotrophique », tel que l'a décrit P. RAVAULT dans son excellente synthèse de 1945 et dans ses publications ultérieures. Cette dénomination est discutable, étant donné qu'il ne s'agit pas d'une affection essentiellement articulaire. Elle semble cependant acceptable en pratique, étant donné que ces accidents simulent le rhumatisme et qu'on groupe sous le nom de rhumatisme des affections très variées, dont certaines atteignent non seulement les jointures mais les tissus annexes et même d'autres organes. Les concepts exprimés par les dénominateurs « syndrome épaule-main » ou « algo-dystrophie du membre supérieur » paraissent trop restrictifs pour définir les faits que nous étudions. Nous avons donc choisi la qualification de « pseudo-rhumatisme » pour souligner qu'il ne s'agit pas d'un processus touchant primitivement et essentiellement les articulations. Mais, comme la majorité des auteurs, nous pensons que le système nerveux joue un rôle primordial dans leur déterminisme, ce que P.P. RAVAULT avait clairement indiqué dans son travail initial où étaient soulignées l'importance des douleurs, des troubles circulatoires, des lésions trophiques, ces manifestations suggérant une atteinte organique ou des perturbations fonctionnelles de l'inervation cérébro-spinale et sympathique du membre supérieur.

A notre sens, le pseudo-rhumatisme de la chimiothérapie antituberculeuse est la conséquence de perturbations fonctionnelles du système nerveux et nous développerons l'argumentation qui justifie cette position. De ce fait, il nous semble souhaitable de l'intégrer dans le cadre des neuropathies plutôt que des rhumatismes.

CHAPITRE IV

ETUDE ETIOLOGIQUE

Le rôle essentiel de la chimiothérapie antituberculeuse, nous paraît actuellement évident. Il n'en fut pas toujours ainsi. Jusqu'en 1960, on a pensé qu'il s'agissait de P.S.H. d'origine thoracique ou de coïncidences. Il fallut l'expérience acquise au cours des essais de l'association I.N.H. plus 1314 Th pour que s'impose la notion d'une relation entre la thérapeutique et les troubles neuro-musculaires. Indiquons d'emblée que deux arguments majeurs justifient cette position :

1° Le fait que ces manifestations d'allure rhumatismale apparaissent en même temps qu'un ensemble d'accidents indiscutablement provoqués par la chimiothérapie, en particulier d'ordre neuropsychique.

2° La constatation qu'il regresse très rapidement lorsque le traitement est interrompu ou modifié assez tôt et reparaisse lorsqu'il est repris. On a pensé initialement que l'éthionamide était spécifiquement en cause ; l'étude de cas antérieurs et des observations ultérieures ont prouvé que l'I.N.H. pouvait être seul responsable et, qu'en fait, l'éthionamide comme la cyclosérine ne faisaient qu'accroître la toxicité médicamenteuse. Il en est de même du 1321 Th, récemment introduit en thérapeutique phtisiologique par G. Brouet, J. Chevallier, L. Meeus-Bith et M. Nevot. Le présent travail en apporte la preuve. En pratique, les fortes doses d'I.N.H. et les associations comportant cyclosérine ou éthionamide, voire les deux, sont beaucoup plus souvent responsables que les traitements classiques. C'est aussi l'opinion de G. Morichau-Beauchant, P. Dussouil et M.J. Charpentier qui, les premiers, ont attiré l'attention sur ces accidents.

De plus, existent des prédispositions d'ordre général, sur lesquelles nous reviendrons, et des facteurs favorisant locaux, dont il faut tenir compte.

L'exacte fréquence de ces accidents est difficilement appréciable. En 1952, chez les 70 premiers malades traités par l'I.N.H., à la dose de 5 mg/kg pendant trois à neuf mois, il n'a été observé qu'un seul accident thérapeutique (syndrome douloureux des extrémités avec vaso-dilatation et sudation évoquant l'acrodynie).

De 1952 à 1962, chez 180 malades dont le traitement associait streptomycine et I.N.H. à dose relativement élevée (10 à 15 mg/kg) pendant une longue période (dix-huit à vingt-quatre mois), il fut constaté :

— 3 multinévrites typiques ;
— 5 accidents d'allure rhumatismale ;
— 1 syndrome dépressif isolé.

L'incidence se situe donc autour de 2,75 %. Dans la thèse de J. Modai, qui concerne 97 malades traités par I.N.H. et éthionamide, 6 cas sont rapportés, dont 4 syndromes épaule-main (soit environ 5 % au cours d'une période d'observation relativement courte). Avec le 1321 Th (1 g/j) associé à l'I.N.H. (10 mg/kg) pendant 90 jours, ce syndrome est apparu deux fois dans un groupe de 34 patients, ce qui donne une incidence du même ordre de grandeur.

1) Le rôle de la tuberculose

Il a été invoqué par H. Serre, L. Simon et J.P. Caillens dans un travail concernant 27 observations de péri-arthrite scapulo- humérale et quatre cas de syndrome épaule-main chez des tuberculeux pulmonaires en cours de traitement. Ils invoquent à l'appui de leur hypothèse, certaines statistiques étrangères (Franklin et Nemcick ; Einandi Johnson, où l'incidence de la P.S.H. se situe entre 12 % et 18 % chez les sujets atteints de tuberculose pulmonaire.

Compte tenu du grand nombre de malades soignés en Sanatorium jusqu'à une date récente, une telle fréquence (en moyenne 150 ‰) n'eut pas manqué d'attirer plus tôt l'attention des phtisiologues et des rhumatologues. On peut donc penser que d'autres facteurs ont joué un rôle favorisant : d'abord les médicaments, ensuite les tares associées (alcoolisme, diabète, malnutrition, insuffisance respiratoire), enfin et surtout les interventions chirurgicales et leurs séquelles.

Le tableau donne d'ailleurs une première indication puisque, chez 180 malades traités pendant dix-huit mois à deux ans avec des doses relativement élevées d'I.N.H. et très régulièrement surveillés, le pseudo-rhumatisme n'est constaté que cinq fois, soit une fréquence de 2,77 %.

TABLEAU III : *Accidents observés dans trois groupes de tuberculeux recevant des traitements différents*

	BROUET et MARCHE	MARCHE (1953-1962)	BROUET, MARCHE et MODAI (1960-1962)
Médicaments et doses	I.N.H. (5 mg/kg)	I.N.H. (10 à 15 mg/kg) + streptomycine (1 g/jour)	I.N.H. (10 mg/kg) + éthionamide (0,75 ou 1 g/jour)
Durée du traitement *	3 à 9 mois	18 à 24 mois	3 à 12 mois
Nombre de cas	70	180	97
Pseudo-rhumatisme	—	**5**	**6**
Multinévrites	1	3	6
Troubles psychiques	—	1	15

(*) Les traitements ont été interrompus plus tôt en cas d'intolérance.

Dans une très récente communication, J. VIDAL, L. SIMON, F.B. MICHEL et J.P. CAILLENS sont d'ailleurs revenus sur la question, écartant l'intervention de la tuberculose mais invoquant l'immobilisation et les perfusions veineuses. Nos observations vont à l'encontre de cette explication, les perfusions médicamenteuses n'ayant été qu'exceptionnellement employées et bon nombre d'accidents étant survenus chez des patients en cure ambulatoire et parfois même lors de la reprise d'activités.

2) Les facteurs loco-régionaux

Leur rôle paraît peu discutable. Au même titre que les coronarites, des affections thoraciques de toutes natures ont été incriminées à l'origine du rhumatisme neurotrophique et, en 1955, P.P. RAVAULT, G. VIGNON et G. POINSONNET ont fait une pertinente étude de la question. La thoracoplastie et toutes les interventions touchant spécialement la plèvre pariétale peuvent être en cause et il s'agit d'une notion classique. Dans un de nos cas où le 1314 Th avait été mal

toléré d'emblée à la dose de 0,75 g, une thoracoplastie fut réalisée sans incident alors que les prises avaient été réduites à 0,50 g mais, *un mois plus tard,* s'installa un syndrome douloureux de l'épaule du même côté, avec enraidissement, qui régressait lorsqu'on supprimait le médicament mais récidivait dans un délai de trois ou quatre jours lorsqu'il était repris.

Au contraire, d'après l'expérience de M. J. Marche, les exérèses pulmonaires ne se compliquent qu'exceptionnellement de P.S.H. Les lésions pleurales et péricardiques, aiguës et surtout chroniques, semblent souvent en cause et plus que les affections broncho-pulmonaires. Dans une observation, le syndrome complique une pleurésie virale et détermine une récidive d'une P.S.H. ancienne ; chez une autre malade, il s'installa en même temps qu'un gonflement inflammatoire et douloureux du sein du côté où existaient d'importantes séquelles pleurales d'un pneumothorax ancien.

Nous n'avons pu établir aucune relation précise entre le siège des lésions tuberculeuses des poumons et le côté atteint par le rhumatisme neurotrophique.

Il semble cependant que les atteintes pleuro-pulmonaires invétérées des lobes supérieurs soient plus souvent en cause.

En faveur du rôle favorisant possible des lésions pathologiques régionales, s'inscrit aussi l'atteinte singulière de la ceinture pelvienne constatée chez une femme atteinte de pelvi-péritonite et qui avait été opérée plusieurs fois. Dans ce cas, le rôle de la chimiothérapie antituberculeuse est d'autant plus évident que les accidents sont survenus alors que la malade avait récupéré une activité normale, après avoir été immobilisée avec des perfusions pendant de nombreuses semaines.

Il est également classique de faire jouer un rôle aux lésions rachidiennes et singulièrement aux cervicarthroses. Ce facteur existait dans plusieurs cas mais il faut noter que la guérison, ébauchée peu après l'arrêt des tuberculo-statiques, fut complète et sans séquelles.

Pour terminer ce chapitre, nous évoquerons le rôle de l'effort : c'est à l'occasion d'une reprise d'activité que les troubles neuro-musculaires se manifestèrent chez plusieurs malades, en particulier chez cet ouvrier d'imprimerie qui, après plusieurs mois de traitement sans incident, développa une P.S.H. peu de temps après son retour au travail, à un bras qui manœvrait un levier. Il est donc pas déraisonnable de penser que certaines lésions anatomiques, concernant en particulier les nerfs sensitifs et leurs terminaisons, ou certains facteurs mécaniques puissent favoriser l'apparition ou tout au moins la localisation des accidents douloureux et trophiques.

CHAPITRE V

ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE

On admet généralement avec P.P Ravault que « le rhumatisme neurotrophique du membre supérieur n'est pas une maladie autonome mais un syndrome relevant de causes diverses ». La diversité des affections associées et qui paraissent jouer un rôle déclenchant justifie ce concept. On pourrait donc admettre que les médicaments tuberculostatiques ne représentent qu'une cause parmi beaucoup d'autres, au même titre que les sédatifs barbituriques ou les médications antithyroïdiennes, par exemple. Cela est vrai dans l'absolu. Mais en examinant les faits étudiés avec beaucoup d'attention et surtout en les replaçant dans leur contexte, on a l'impression que leur connaissance ouvre des perspectives nouvelles concernant le mécanisme intime du syndrome épaule-main et d'états pathologiques apparentés.

A la suite des publications du Steinbrocker, la conception pathogénique, communément admise, est celle d'une algo-dystrophie « réflexe » dont le point de départ se situerait en des zones variées de l'organisme et qui ferait intervenir essentiellement, dans sa réponse, le système sympathique. On sait également que des lésions du système nerveux central peuvent être en cause et qu'à propos des cas observés chez des basedowiens, on a incriminé les désordres neuro-végétatifs d'origine di-encéphalique. On rejoint ainsi les idées de Kahlmeter pour qui, certaines périarthrites de l'épaule avec névralgie cervico-brachiale et névrose d'angoisse représentaient une névrite du sympathique. Il faut rappeler aussi l'hypothèse suggérée par P.P. Ravault en 1951, et en faveur de laquelle nos observations apportent des éléments importants :

> « Ne faut-il pas aussi faire place parmi ces mécanismes complexes aux tendances réactionnelles générales du système nerveux de ces malades ? Beaucoup d'entre eux se sont présentés à moi comme des hyper-émotifs, des anxieux, des névropathes même. J'ai bien la conviction que dans une certaine mesure ce facteur général de terrain peut favoriser l'éclosion des réactions locales ».

Le pseudo-rhumatisme de la chimiothérapie antituberculeuse, si souvent bilatéral et symétrique, n'est qu'un des aspects d'une maladie générale dont G. Brouet et J. Marche ont essayé d'esquisser les caractéristiques générales et de comprendre le mécanisme. Il s'agit d'une affection métabolique manifestement induite par la chimiothérapie et singulièrement par l'Isoniazide, évoquant les états de malnutrition par carence en complexe B et surtout la pellagre, probablement en rapport avec une activité anti-vitaminique des drogues.

La neuropathie périphérique en est l'expression la plus caractéristique souvent associée à un syndrome dépressif témoin d'une encéphalopathie qui prend parfois une allure sévère.

1) La neuropathie périphérique

C'est l'accident le plus fréquemment observé chez les tuberculeux traités par chimiothérapie.

Décrit dans les premières publications concernant l'isoniazide, il a été l'objet d'une remarquable étude de Gammon, Burge et King qui, en 1953, avaient réuni 46 observations et souligné les principales caractéristiques.

Dans sa forme typique, il s'agit du syndrome communément appelé « multinévrite sensitive distale », que les phtisiologues de tous pays ont rapporté sous les mêmes traits essentiels. Il a été exposé dans la thèse de M. Gauthier où des cas très typiques sont groupés. *Les troubles sensitifs* sont au premier plan, des paresthésies précédant pendant plus ou moins longtemps les manifestations douloureuses proprement dites qui peuvent aussi s'installer assez brusquement et avoir une grande acuité. Sur le plan séméiologique, ces troubles sensitifs ne peuvent être distingués de ceux observés dans les formes « pseudo-rhumatismales », d'autant plus que des troubles vaso-moteurs importants s'y associent fréquemment, réalisant ce que M. Brouet et M. Marche ont appelé la forme acrodynique.

Ce qui est particulier dans cette forme commune, c'est la topographie prédominante et singulière des troubles sensitifs aux extrémités : l'atteinte des pieds est souvent la première en date et la plus sévère pendant toute l'évolution, mais le début peut aussi se faire au niveau des mains. En règle, cette polynévrite « carpo-pédale » qui rappelle les troubles nerveux de l'intoxication arsenicale, touche les quatre extrémités « en chaussettes » et « en gants ».

Il est bon de souligner cependant que des atteintes plus diffuses ou à prédominance unilatérale sont indiquées dans nombre d'obser-

vations. De plus, les premiers rapports concernant cette multinévrite notaient expressément des atteintes musculaires se traduisant par des myalgies intermittentes permanentes et pouvant laisser derrière elles des séquelles et en particulier des rétractions tendineuses.

Les études faites avec l'I.N.H. ont montré quels étaient les facteurs favorisant l'apparition de ces névrites sensitives. Nous reviendrons sur ceux qui sont liés au terrain et en particulier à la pathologie associée.

Il en est deux dont le rôle a été formellement démontré : les *doses* et les *associations* :

1) Tout surdosage expose le patient au risque d'accidents neurologiques et singulièrement à la neuropathie. Dans un essai qu'on peut qualifier d'expérimental, Biehl et Nimitz ont administré à 74 malades des doses d'I.N.H. de 6 à 25 mg/kg pendant des périodes de deux à douze mois, provoquant l'apparition de polynévrites chez 19 malades ; l'incidence de cet accident atteignit 44 % pour les posologies comprises entre 16 et 25 mg/kg. La période de latence varie de cinq semaines avec ces doses élevées à vingt semaines pour les plus faibles. De plus, ces observateurs ont constaté que l'augmentation de la posologie chez un sujet déjà en traitement raccourcit notablement ce délai, et accroît considérablement le risque.

2) On a constaté les mêmes faits, ainsi que le rôle aggravant non moins évident des adjonctions médicamenteuses : chez un tuberculeux traité par l'I.N.H. sans incidents depuis de nombreuses semaines, des troubles neurologiques graves se manifestent parfois au bout de quelques jours seulement lorsqu'on associe cyclosérine, éthionamide et surtout les deux drogues. Cette neuro-toxicité cumulative explique en partie la relative fréquence des neuropathies au cours des chimiothérapies par l'I.N.H. et le 1314 Th, ainsi que les faits rapportés par Morichau-Beauchant avec l'association I.N.H.-cyclosérine.

On signalera encore que les effets toxiques de ces médicaments sont directement en rapport avec les concentrations sanguines obtenues dans les heures qui suivent leur administration, ce qui explique :

— le risque plus grand lorsque la dose quotidienne est administrée en une ou deux prises ;
— la tolérance inégale des individus à l'égard d'une même posologie, certains détruisant le médicament beaucoup plus lentement que d'autres, du fait de leurs conditions métaboliques génétiques ;
— l'action du P.A.S. intervenant comme compétiteur d'acétylation dans cette dégradation, ce qui élève les taux sanguins ;

— l'influence fâcheuse d'un déficit de la fonction rénale, retardant l'élimination comme l'ont montré Brouet et Godeau ;
— l'intervention possible des antibiotiques d'origine fungique, surtout kanamycine et viomycine, éventuellement doses élevées de streptomycine en raison de leur action nocive sur le rein.

Ces notions expliquent que les effets neurotoxiques de l'I.N.H. se manifestent très régulièrement au laboratoire avec une certaine dose, alors qu'en clinique les conditions d'apparition sont très variables, dépendant non seulement de la posologie, mais aussi du type de traitement et de l'état du malade.

Dans 7 de nos observations, soit un tiers des cas, les signes de cette neuropathie ont précédé ou accompagné le pseudo-rhumatisme, atteignant 5 fois les pieds et les mains. McKusick et Mein Hsu ont fait les mêmes constatations et signalé 2 cas de neuropathie typique parmi les 15 malades étudiés. Nous pensons que la « multinévrite » carpo-pédale et le « pseudo-rhumatisme » sont deux aspects d'un même trouble neurologique, affectant essentiellement les sensibilités et la vaso-motricité, comme l'acrodynie des enfants, ou le phénomène de persévération douloureuse, signalé par Nick, apparaît comme très remarquable.

2) L'encéphalopathie

Elle est manifestement l'expression de la même maladie, ce qui suggère une origine centrale. Dans de nombreuses observations, la neuropathie périphérique s'accompagne de *troubles du comportement psychologique*.

Il s'agit le plus souvent d'un « dérèglement de l'humeur » et singulièrement d'une « humeur mélancolique », selon la terminologie proposée par Jean Delay.

Une asthénie insolite avec tristesse et idées noires, anxiété et angoisses, est communément associée aux manifestations douloureuses, les précédant habituellement, de même que les troubles digestifs. Cette situation a existé chez 8 des patients ayant un pseudo-rhumatisme. Or, les mêmes observations ont été faites par Good, Green et Zarafonetis. Il est bon de rappeler, à ce propos, que Lacapère, chez des malades souffrant de P.S.H., et Lièvre, dans une étude sur les algies du membre supérieur, ont expressément noté ce syndrome psychologique particulier.

Il ne s'agit pas d'une manifestation réactionnelle banale chez un sujet qui souffre. Elle apparaît fréquemment en l'absence de tout syn-

drome douloureux et disparaît généralement dès que le traitement est interrompu.

De plus, cet état dépressif est souvent prémonitoire d'accidents beaucoup plus sévères étudiés dans la thèse récente de MAAREK, que G. BROUET et J. MARCHE ont proposé d'appeler « *l'encéphalopathie subaiguë* ». La triade troubles digestifs, dépression mélancolique et anxieuse, sensations douloureuses en est l'expression la plus caractéristique. La mélancolie délirante ou stuporeuse, avec risque de fugues et surtout tentatives de suicide, en est l'aboutissement si la chimiothérapie n'est pas interrompue. Des syndromes neurologiques complexes peuvent se manifester en même temps, évoquant en particulier l'encéphalopathie de Gayet-Wernieke.

Chez l'alcoolique, l'élément confuso-onirique peut être au premier plan et une névrite optique de type rétro-bulbaire peut s'installer insidieusement.

Une telle évolution est survenue dans 4 des observations rapportées ici. Un surdosage d'I.N.H. peut être seul en cause, comme le prouvent l'observation n° 2 du mémoire de BIEHL et NIMITZ, et d'autres exemples de la littérature. Mais les chimiothérapies complexes sont plus fréquemment responsables de ces accidents extrêmement graves, mais qui peuvent régresser très rapidement si le traitement est interrompu ou modifié.

Ces faits sont à rapprocher de ceux que les pédiatres décrivent dans l'acrodynie infantile et qui accompagnent parfois la chorée fibrillaire de Morvan. Ils évoquent surtout les encéphalopathies métaboliques compliquant les états de malnutrition et singulièrement la pellagre.

Leur intérêt est grand non seulement en ce qui concerne l'orientation étiologique des recherches, mais également sur le plan physiopathologique.

La chimiothérapie antituberculeuse peut, en effet, induire des troubles du comportement évoquant la psychose maniaco-dépressive.

Aux doses usuelles, l'I.N.H. est un médicament euphorisant et neuro-stimulant, ce qui fut le point de départ des recherches sur les « antidépresseurs » de la série des I.M.A.O. dont le chef de file est l'iproniazide. En cas de surdosage ou chez des sujets prédisposés, un état hypomaniaque s'installe ou plus rarement une manie aiguë. Des accidents convulsifs sont l'expression la plus caractéristique des intoxications aiguës chez l'homme comme chez l'animal. Il s'agit habituellement d'accidents précoces. La cyclosérine a les mêmes effets et, associée à l'I.N.H., le risque est important.

On peut observer également des états dépressifs, d'emblée ou secondairement. Ils apparaissent généralement au cours de traitement prolongé par l'I.N.H. seul ou avec la cyclosérine. Lorsque l'éthionamide est employée, ils sont d'emblée au premier plan. De plus, le facteur « terrain » intervient de façon évidente : la sous-alimentation, les troubles digestifs chroniques, la gastrectomie, surtout l'alcoolisme chronique sont des facteurs prédisposants dont le rôle a été également souligné dans les publications américaines.

C'est un argument de poids, en faveur de l'origine métabolique de cette pathologie.

Certaines manifestations accompagnatrices plaident dans le même sens.

3) Les troubles digestifs

Ils ont un intérêt double, pratique et théorique.

Ils constituent en effet un signe d'alarme d'une grande valeur, qu'on retrouve dans 14 de nos observations. Il ne s'agit pas de phénomènes banaux d'intolérance gastrique tels qu'on peut en observer après ingestion de tout médicament, mais d'un syndrome qu'on peut qualifier de « somatique », car il se manifeste même après administration rectale ou parentérale des drogues et s'exagère lorsqu'on augmente les doses : *anorexie* (parfois intense, aboutissant au refus de tout aliment), *nausées, sensations douloureuses épigastriques* (en particulier des brûlures intenses, permanentes) et *troubles du transit intestinal* le caractérisent. Un amaigrissement plus ou moins important lui est habituellement associé.

Sur le plan doctrinal, ces troubles sont également très importants : ils résistent aux traitements symptomatiques mais disparaissent dès l'arrêt de la chimiothérapie, ils sont très comparables à ce qu'on observe au cours des avitaminoses B spontanées ou expérimentales, ils s'associent souvent à une asthénie avec dépression psychologique réalisant cette « dyspepsie accompagnée de neurasthénie » (L. Justin-Besançon) qui est la forme initiale la plus commune de la pellagre.

4) Le syndrome cutanéo-muqueux

Se présente rarement comme un érythème pellagreux typique, celui-ci n'apparaissant qu'après exposition au soleil. Mais de telles observations ont été rapportées par Dugois, Macary et Colomb, et par Voogd et Mouney. Beaucoup plus fréquente est la séborrhée,

symptôme classique au cours des avitaminoses B qui s'est manifesté chez deux de nos malades en même temps que les douleurs scapulaires.

Enfin des stomatites angulaires et des glossites, voire des parotidites, peuvent survenir, qui sont également des signes classiques de malnutrition.

Les gynécomasties ont été décrites par GUINET, GARN et MORNEIX, en 1953, chez des sujets ne recevant que de l'I.N.H. ; elles ont été ensuite signalées par de nombreux observateurs au cours de différentes chimiothérapies antituberculeuses, en particulier par MOLINA chez les Algériens.

Cet accident singulier peut s'associer à des endocrinopathies variées, mais complique souvent une affection neurologique ou thoracique. Dans une observation de ROUJEAU concernant un tuberculeux ancien, déjà traité par pneumothorax bilatéral, puis thoracoplastie et différents antibiotiques, une gynécomastie bilatérale, associée à des douleurs articulaires des mains et des pieds et de l'épaule gauche, et à une maladie de Dupuytren bilatérale avec rétraction des tendons des quatrième et cinquième doigts, apparut au cours d'un traitement par le 1314 Th. On peut en rapprocher cette mastopathie d'allure inflammatoire, unilatérale, apparue en même temps qu'une périarthrite de l'épaule gauche chez une femme ayant d'importantes séquelles pleurales du même côté (notre *obs. n° 14*).

Les hypothèses pathogéniques suggérées par de tels faits ont été envisagées dans la thèse de MALBRAN, et en particulier les problèmes posés par les gynécomasties des prisonniers de guerre en état de malnutrition.

L'avitaminose B6 a été incriminée par BIEHL et VILTER, en 1954, parce que la neuropathie périphérique induite par l'I.N.H. rappelle de façon évidente les faits observés antérieurement par VILTER et Coll. chez des sujets recevant une antivitamine B6, la désoxypyridine. La carence d'apport est en effet exceptionnelle chez l'homme et cette avitaminose est surtout connue par les études faites chez des rats recevant un régime pellagrogène. Les anomalies du test au tryptophane et en particulier l'élimination d'acide xanthurénique constatées chez certains tuberculeux, ont servi d'argument essentiel en faveur de cette thèse, avec la constatation d'une activité préventive à l'égard des accidents.

En réalité, la neuropathie périphérique sensitive et vaso-motrice est une des manifestations majeures chez les pellagreux, ainsi que des syndromes douloureux de tous types, signalés en particulier par NILES dans son ouvrage classique. De plus, les troubles digestifs et les troubles psychiques observés au cours de la chimiothérapie anti-

tuberculeuse sont absolument comparables à ceux de la pellagre. Enfin, comme Wood l'a constaté chez les Bantous, l'I.N.H. révèle les malnuitritions latentes et singulièrement la maladie pellagreuse. Quant aux anomalies du test au tryptophane, elles sont rarement observées au cours des accidents de la chimiothérapie antituberculeuse et, sur le plan thérapeutique, la vitamine PP est plus efficiente que la pyridoxine. Aussi, en accord avec différents observateurs, croyons-nous que l'anicotinose est le principal responsable de cette pathologie. Les arguments expérimentaux et biochimiques sont en faveur de cette hypothèse.

LES INTERFERENCES VITAMINIQUES DE LA CHIMIOTHERAPIE ANTITUBERCULEUSE

Alors que les « avitaminoses » historiques, par carence d'apport, représentent une pathologie ultime et de plus en plus exceptionnelle, les déficiences vitaminiques tissulaires par trouble de l'absorption et de l'utilisation ou par interférences métaboliques sont fréquentes.

Il s'agit de faits facilement méconnus du clinicien, d'autant plus que le test thérapeutique est rarement positif dans ces éventualités.

A ce propos, deux notions fondamentales méritent d'être rappelées :

1° Les facteurs « vitaminiques » sont des substances chimiquement définies indispensables à la biogénèse d'enzymes jouant un rôle essentiel dans la nutrition, la multiplication et les activités fonctionnelles des cellules en général et plus spécialement de celles qui forment des structures tissulaires ou organiques différenciées.

2° Des corps chimiques apparentés peuvent se comporter comme des « antivitamines » en se substituant aux facteurs vitaminiques à certaines phases des métabolismes cellulaires. Cette notion, issue des travaux sur le mode d'action des sulfamides, est un des fondements de nos connaissances concernant les activités antibiotiques des médicaments.

Dans le cas particulier de l'isoniazide, il y a interférence métabolique avec la pyridoxine et surtout le nicotinamide. Les expériences réalisées par A. Debay, J. Marche et M. Lamotte le prouvent. Chez les animaux intoxiqués par de fortes doses d'I.N.H. comme au cours des intoxications aiguës humaines, des crises convulsives précèdent la mort. Avec des doses plus faibles, les convulsions peuvent être provoquées par une stimulation sonore (crise audiogène). Nous avons constaté, comme d'autres expérimentateurs, que la pyridoxine supprime les convulsions et réduit la mortalité lorsqu'elle est

administrée après la dose toxique d'I.N.H. On explique ce fait par une action compétitive de l'I.N.H. et de la vitamine B6 s'exerçant au niveau du processus de décarboxylation de l'acide L-glutamique conduisant au G.A.B.A. Un déficit cérébral de cette substance serait facteur d'épilepsie et inversement. C'est par ce mécanisme que l'avitaminose B6 provoquerait des convulsions et que la pyridoxine agirait dans les épilepsies congénitales « pyridoxino-dépendantes ».

Mais nous avons surtout observé que *seul le nicotinamide protège complètement les animaux recevant une dose convulsivante d'I.N.H., l'effet protecteur de la vitamine PP s'exerçant même lorsqu'elle est administrée préalablement.*

Les mêmes observations ont été faites par Balzer, Holtz et Palm, et par Buchel et Jeanne Lévy.

Ajoutons que, dans toutes ces expériences, les doses protectrices de vitamines B6 et PP doivent être du même ordre de grandeur que les doses d'I.N.H. provoquant les convulsions, ce qui est en faveur d'un processus compétitif. Il s'agit d'ailleurs de données qui concernent non seulement l'I.N.H., mais toutes les drogues neuro-stimulantes et convulsivantes à fonction hydrazide.

Par des expériences différentes, Harding-Charconnet a également pu différencier l'avitaminose B6 et les effets toxiques de l'I.N.H. chez le rat. Comme Boone, Turney et Langham d'une part, Rosen d'autre part, elle a constaté que la carence rend les animaux plus sensibles à l'I.N.H. et que cette drogue aggrave considérablement l'avitaminose ; mais elle a montré également que les signes propres de l'intoxication sont différents de ceux qui caractérisent l'apyridoxine (absence en particulier de dérivés urinaires, anormaux après administration de tryptophane) et demeurent insensibles à l'invitamination, même massive. Ces observations ont d'autant plus d'intérêt que l'avitaminose B6 est essentiellement une maladie expérimentale du rat. Cet animal faisant la synthèse de la vitamine PP à partir du tryptophane si son alimentation lui apporte les facteurs B*, B2 et B6.

Cette voie métabolique est également importante pour d'autres espèces et en particulier pour l'homme, apportant une explication au fait que, dans les rations pellagrogènes, la carence en protides d'origine animale joue manifestement un rôle aussi important que la déficience en vitamine PP.

On comprend alors qu'une carence en pyridoxine, surtout si elle est associée à une ration déficiente en acides aminés essentiels, aboutisse à une anicotinose et que les effets de l'une et de l'autre soient intriqués chez les pellagreux.

Dans le cas particulier des accidents de la chimiothérapie antituberculeuse, l'anicotinose est au premier plan.

Les arguments qui permettent de l'incriminer ont été exposés ailleurs. Nous rappellerons seulement qu'aux analogies cliniques avec la pellagre, s'ajoutent les renseignements apportés par les dosages de nicotinamidémie, les faits expérimentaux déjà exposés et des données biochimiques suggérant que l'I.N.H. peut se substituer au nicotinamide dans certains systèmes enzymatiques.

De plus, lorsqu'elle intervient tôt, l'invitamination au moyen du facteur PP peut agir de façon spectaculaire sur les troubles provoqués par l'I.N.H.

En résumé, les accidents provoqués par l'I.N.H. relèvent plus de l'anicotinose que d'une simple interférence métabolique avec la pyridoxine. Mais un déficit tissulaire en nicotinamide résulte de l'apyridoxinose, surtout s'il y a insuffisance concomitante des apports d'acides aminés essentiels. On conçoit que la carence en vitamine B6 puisse favoriser l'apparition d'accidents thérapeutiques et qu'en administrant ce facteur à dose relativement forte, on puisse les prévenir dans une certaine mesure, comme le prouvent les observations de Biehl et Vilter.

1) Conséquences physio-pathologiques

Les déficits tissulaires en enzymes essentiels que provoque la carence en complexe B sont connus depuis longtemps. Les conséquences sont nombreuses et graves, principalement en ce qui concerne la physiologie du système nerveux. Les travaux des biochimistes ont révélé certains des mécanismes intimes qui se trouvent perturbés. Les progrès ont été importants au cours des récentes années du fait des études de neuro-chimie et de psycho-pharmacologie découlant de la découverte des modificateurs du comportement et singulièrement des sédatifs type réserpine et phénothiazine, et des stimulants de la série des I.M.A.O. dont le chef de file est l'iproniazide, proche-parent de l'isoniazide, doué des mêmes propriétés tuberculostatiques.

On sait que ces drogues agissent au niveau des centres nerveux en modifiant le métabolisme de la sérotonine et des catécholamines.

Il est également prouvé que la sérotonine est élaborée à partir du tryptophane et que les catécholamines sont, comme la mélanine, des métabolites de la phénylalanine et de la tyroxine.

Enfin, toutes les observations concordent pour suggérer que les modificateurs du comportement agissent en interférant avec certains systèmes enzymatiques jouant un rôle essentiel dans le métabolisme des acides aminés.

Il en est ainsi :

— des *décarboxylases,* dont le cofacteur est le pyridoxal-5-phosphate, et qui sont essentielles pour la biogénèse de la sérotonine et des catécholamines ;

— des *amino-oxydases,* dont le coferment obligatoire est le D.P.N. qui a le nicotinamide comme groupe prosthétique ; leur intervention semble capitale dans les processus de libération et de dégradation de la sérotonine et des catécholamines, à tel point que l'action inhibante des hydrazides à leur égard est à l'origine du concept des I.M.A.O. neuro-stimulants ;

— des *transaminases,* qui agissent corrélativement avec les systèmes précédents et exigent la présence des mêmes coferments ; leur rôle est fondamental en ce qui concerne le métabolisme de l'ensemble des acidents aminés et singulièrement de l'acide glutamique.

Ces découvertes permettent de comprendre les conséquences neurologiques des avitaminoses B6 et PP, et permettent de concevoir la pellagre comme une encéphalopathie ou les troubles métaboliques concernant les acides aminés et les médiateurs chimiques en dérivant sont au premier plan. C'est dans cette optique qu'on peut envisager la pathogénie des accidents provoqués par la chimiothérapie antituberculeuse.

Les auteurs américains incriminent principalement un trouble de la dégradation de la sérotonine. Pour McKusick et Mein Hsu, une élimination accrue de S.H.I.A.A. après ingestion de tryptophane est le principal argument. Invoquant les travaux de Zarafonetis et Kalos, et les expériences de Gum et coll., Good, Green et Zarafonetis font intervenir également un excès de sérotonine qui serait directement responsable des troubles périphériques et en particulier du processus de fibrose. Cette hypothèse doit être prise en considération, mais on peut lui opposer le fait, récemment signalé, qu'un inhibiteur de la sérotonine, le méthysergide, est un agent sclérogène. En fait, le mécanisme est certainement complexe et la chimiothérapie antituberculeuse provoque probablement des déséquilibres métaboliques concernant non seulement la sérotonine mais aussi d'autres médiateurs chimiques du système nerveux, et en particulier les catécholamines. Les structures enzymatiques génétiques, les habitudes alimentaires, certaines tares associées (diabète, alcoolisme, troubles digestifs responsables de malnutrition), les modalités thérapeutiques elles-mêmes doivent orienter le déséquilibre dans un sens ou un autre. Il est alors concevable que l'I.N.H. puisse provoquer un état maniaque et des crises convulsives ou, au contraire, une dépression sévère et même un syndrome stuporeux, faisant ainsi apparaître les deux visages de

la psychose maniaco-dépressive et de la comitialité. Il est également possible de considérer les manifestations pseudo-rhumatismales aiguës, fluxionnaires, douloureuses, vaso-motrices, et les troubles trophiques à évolution insidieuse et froide, où la fibrose est au premier plan, comme la double expression de ce déséquilibre de fonctions neuro-végétatives primordiales.

En conclusion, les faits cliniques comme les données fondamentales suggèrent que les médicaments tuberculostatiques, et en particulier l'I.N.H., agissent à la manière d'antivitamines, interférant plus spécialement avec les facteurs B6 et PP. Les désordres qui en résultent s'apparentent à ceux que l'on observe chez les pellagreux. Certaines fonctions nerveuses centrales et périphériques sont électivement perturbées, en particulier celles qui régissent l'humeur, la sensibilité douloureuse et les réactions vaso-motrices. Un rapprochement s'impose avec l'acrodynie qui est généralement considérée comme une encéphalopathie à expression essentiellement neuro-végétative. De telles conditions favorisent probablement le développement d'un rhumatisme neurotrophique, surtout s'il existe un facteur favorisant régional, ce qui est le cas dans les algo-dystrophies réflexes.

2) Traitement

Dans les formes invétérées avec capsulite rétractile scapulaire ou processus de fibrose au niveau des extrémités, le traitement est celui qu'on préconise habituellement dans de telles éventualités, les médications vaso-dilatatrices et la kinésithérapie nous paraissant les plus efficaces, à condition d'être poursuivies longtemps.

Dans les cas récents, l'administration de fortes doses d'amide nicotinique en injection intra-musculaire (0,50 ou 1 g/jour) peut avoir un effet spectaculaire mais inconstant. Il en est de même de la vitamine B6 comme médicament préventif. L'arrêt de la chimiothérapie ou une modification du traitement (réduction des doses ; arrêt du 1314 Th et de la cyclosérine) sont les mesures thérapeutiques les plus efficaces. En fait, il importe surtout de surveiller rigoureusement les patients et de dépister les signes d'alarme que sont l'anorexie et les troubles digestifs, les changements de l'humeur et surtout un état dépressif, les paresthésies distales et les myalgies, principalement celles qui atteignent la ceinture scapulaire. De plus, le traitement d'éventuels troubles digestifs, la correction de la malnutrition, la suppression de l'alcool, un régime riche en protides d'origine animale sont des mesures indispensables chez tout tuberculeux traité par la chimiothérapie.

CONCLUSIONS

Le pseudo-rhumatisme produit par la chimiothérapie antituberculeuse est un accident non exceptionnel, dont l'intérêt est d'ordre clinique et surtout physio-pathologique.

1° Une étude est faite à partir de 28 observations rapportées en France, dont 21 appartenant à la même série.

2° Les manifestations les plus communes et généralement initiales siègent au niveau des épaules, réalisant tous les aspects de la périarthrite scapulo-humérale, mais un syndrome d'algo-dystrophie du membre supérieur uni ou bilatéral est souvent réalisé.

3° Les douleurs sont souvent au premier plan, principalement au début de l'évolution, dans les formes aiguës. Mais les troubles trophiques sont également très importants, pouvant s'installer de façon insidieuse. Une tendinite rétractile des fléchisseurs ou une maladie de Dupuytren peuvent s'observer ; une atteinte des membres inférieurs est possible, réalisant une maladie de Ledderhose.

4° L'isoniazide peut être seul responsable de tels accidents, mais les chimiothérapies mixtes sont plus souvent en cause, en particulier celles qui comportent administration d'éthionamide ou de cyclosérine.

5° Ce pseudo-rhumatisme qu'on peut ranger dans le cadre des accidents d'origine « neurotrophique », n'est qu'un des aspects d'une maladie aux expressions essentiellement neuro-psychiatriques et en particulier d'une neuropathie périphérique sensitive et vaso-motrice apparentée à l'acrodynie.

6° Les troubles centraux associés sont manifestement en rapport avec une encéphalopathie de nature métabolique. Celle-ci et ses symptômes d'accompagnement évoquent les observations faites au cours des carences en complexe B et singulièrement chez les pellagreux.

7° Des arguments biochimiques et expérimentaux suggèrent que les médicaments tuberculostatiques (et surtout l'isoniazide) interfèrent au niveau des centres nerveux avec certains facteurs vitaminiques,

en particulier le nicotinamide. La biogénèse de la sérotonine et des catécholamines à partir de certains acides aminés est probablement perturbée de ce fait, ainsi que leur métabolisme.

8° Certains facteurs loco-régionaux favorisent manifestement l'extériorisation des troubles. L'âge avancé est aussi un élément favorisant.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
LAMOTTE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Bénichou (M.). — Maladie de Dupuytren et traitement antituberculeux par l'isoniazide et l'éthionamide. (*Thèse Méd.*, Paris, 1966.)

Brouet (G.), Marche (J.), Paley (R.Y.), Jallut (H.) et Ferran (J.). — Action de l'isoniazide sur la tuberculose pulmonaire humaine. Rapport de 70 cas traités pendant trois à neuf mois. (*Thérapie*, 1953, **8**, 546.)

Brouet (G.), Marche (J.), Chevallier (J.), Nicolle (M.H.) et Nevot (P.). — Traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire commune par l'association d'isoniazide et d'éthionamide. (*Rev. Tub. Pneum.*, 1961, **25**, 145.)

Brouet (G.) et Marche (J.). — Manifestations pellagreuses induites par certaines chimiothérapies antituberculeuses. (*Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1961, **145**, 453.)

Brouet (G.), Marche (J.) et Modai (J.). — Evolution de la nicotinamidémie chez les tuberculeux traités par la chimiothérapie. (*Rev. Tub. Pneum.*, 1963, **27**, 871.)

Brouet (G.) et Marche (J.). — Rôle de l'éthionamide dans le déterminisme des accidents neurologiques survenant au cours des traitements antituberculeux. (*Rev. Prat.*, 1964, **14**, 289.)

Brouet (G.) et Marche (J.). — Les complications d'ordre métabolique et endocrinien produites par la chimiothérapie antibacillaire. (*Rapport à la XVII^e Conf. Intern. de la Tuberculose*, Rome, 1963 ; — *Rev. Tub. Pneum.*, 1964, **28**, 5.)

Brouet (G.), Chevallier (J.), Meeus-Bith (L.) et Nevot (P.). — Etude clinique complémentaire du thioamide de l'acide alpha-propyl-isonicotinique (1321 Th). (*Rev. Tub. Pneum.*, 1965, **29**, 133.)

Brouet (G.). — Les effets secondaires des médicaments antituberculeux dits de relais. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1965, **116**, 1627.)

Biehl (J.P.) et Vilter (R.W.). — The effect of isoniazid on vitamin B6 metabolism ; its possible signifiance in producing isoniazid neuritis. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, **85**, 389.)

— Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism. (*J.A.M.A.*, 1954, **156**, 1549.)

Biehl (J.) et Nimitz (H.). — Studies of these of a high dose of isoniazid. (*Am. Rev. Tub.*, 1954, **70**, 430.)

Caillens (J.P.). — La périarthrite scapulo-humérale : étude clinique, radiologique et statistique à propos de 400 observations. (*Thèse Méd.*, Montpellier, 1961.)

Coste (F.) et Brouet (G.). — Pseudo « pseudo-polyarthrite rhizomélique ». (*J. Belge Rhumatisme Méd. Phys.*, 1966, **21**, 303.)

Debay (A.), Marche (J.) et Lamotte (M.). — Comparaison des effets exercés par la pyridoxine et l'amide nicotinique vis-à-vis des crises convulsives provoquées par l'isoniazide. (*Thérapie*, 1963, **18**, 69.)

Delay (J.). — Les dérèglements de l'humeur. (1 vol., 179 p., Paris, Presses Univ. France édit., 1961.)

Dugois (P.), Macary (C.) et Colomb (L.). — Acné et lucite des mains chez une malade traitée par le 1314 Th. (*Bull. Soc. Fr. Dermat. Syphil.*, 1959, **66**, 743.)

Frostig (J.P.) et Spies (T.D.). — The initial nervous syndrome of pellagra and associated deficiency diseases. (*J. Amer. Med. Sci.*, 1940, **199**, 268.)

Gammon (G.D.), Burge (F.W.) et King (G.). — Neural toxicity in tuberculous patients treated with isoniazid. (*Arch. Neur. Psych.*, 1953, **70**, 64.)

Gauthier (M.). — Les accidents nerveux périphériques des tuberculeux traités par l'isoniazide et ses dérivés. (*Thèse Méd.*, Paris, 1955.)

Girard (P.F.), Allègre (G.E.) et Lauternier. — Troubles neuro-végétatifs de l'épaule et de la main apparus après une thoracoplastie. Contribution à l'étude des syndromes fonctionnels du creux sus-claviculaire. (*Rev. Neurol.*, 1951, **84**, 55.)

Good (A.E.), Green (R.A.) et Zarafonetis (C.I.D.). — Rheumatic symptoms during tuberculosis therapy. (*Ann. Int. Med.*, 1965, **63**, 800.)

Gounelle (H.), Raoul (Y.), Valette (A.) et Marche (J.). — Précisions sur la vitamine PP et la pellagre. (*Sem. Hôp. Paris*, 1945, **21**, 1225.)

Gounelle (H.), Raoul (Y.) et Marche (J.). — Comparaison des taux sanguins et hépatiques de vitamine PP chez l'homme. (*C.R. Soc. Biol.*, 1945, **139**, 144.)

Guinet (P.), Garin (J.P.) et Morneix (R.). — Un cas de gynécomastie chez un tuberculeux pulmonaire grave au cours du traitement par I.N.H. (*Lyon Méd.*, 1953, **189**, 281.)

Grossiord (A.) et Beaulieu (E.). — Gynécomasties et affections neurologiques. (*Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1952, **68**, 624.)

Gum (O.B.), Smyth (C.J.), Hamilton (P.K.) et Moens (C.). — Effect of intra-articular serotonin and other amines on connective tissue proliferation of rabbit joints. (*Arthrit. Rheum.*, 1960, **3**, 447.)

Harding-Charconnet (F.). — Rôle de la pyridoxine dans le métabolisme du L et du D-tryptophane. Comparaison entre les effets de l'avitaminose B6 directe et provoquée par l'isonicotinylhydrazide (I.N.H.). (*Arch. Sci. Phys.*, 1959, **13**, 227.)

Joliffee (N.). — Effects of vitamin deficiency on mental and emotional processes. (*Am. Res. Nerv. Ment. Dis. Proc.*, 1939, **19**, 144.)

Johnson (J.T.H.). — Frozen shoulder syndrome in patient with pulmonary tuberculosis. (*J. Bone Joint Surg.*, 1959, **41**, 877.)

Justin-Besançon (L.) et Lwoff (A.). — Vitamine antipellagreuse et avitaminoses nicotiniques. (1 vol., 26 p., Paris, Masson et Cie édit., 1942.)

Kahlmeter (G.). — Périarthrite scapulo-humérale, p. 89, in « Manuel pratique de rhumatologie », 1 vol., 137 p., Paris, E.S.F. édit., 1949.)

Lacapère (J.). — Périarthrites. (*Rev. Rhum.*, 1950, **17**, 59.)

Lequesne (M.) et Moghtader. — L'algodystrophie de l'isoniazide et de l'éthionamide. (*Rev. Rhum.*, 1966, **33**, 727.)

Lièvre (J.A.). — Maladie de Dupuytren avec troubles trophiques et vaso-moteurs des mains après angine de poitrine. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, **63**, 866.)

— Vue générale sur les algies du membre supérieur. (*Revue Rhumat.*, 1950, **17**, 1.)

Levene (C.I.) — The lathyrogenic effect of isonicotinic acid hydrazide (I.N.A.H.) on the chick embryo and its reversal by pyridoxal. (*J. Exp. Med.*, 1961, **113**, 795.)

Maarek (L.). — Contribution à l'étude des accidents neuro-psychiques de la chimiothérapie antituberculeuse (rapport de 26 observations). (*Thèse Méd.*, Paris, 1966.)

Malbran (J.). — Gynécomasties et chimiothérapie antituberculeuse. Contribution à leur étude physio-pathologique. (*Thèse Méd.*, Paris, 1965.)

Marche (J.). — Etudes et recherches sur certains métabolismes vitaminiques (vitamine A et carotène, vitamine C, vitamine PP). (*Thèse Méd.*, Paris, 1947 ; — 1 vol., 65 p., Québec, Laval Méd. édit., 1951.)

Marche (J.) et Nicolle (M.H.). — Les accidents neuro-psychiques de la chimiothérapie antituberculeuse. (*Entretiens de Bichat*, 1964, vol. méd., p. 19.)

Marche (J.) et Chatard (P.). — Le pseudo-rhumatisme de la chimiothérapie antituberculeuse. (*Revue Rhumatisme*, 1967, **34**, 16.)

McKusick (A.B.) et Mein Shu (J.). — Clinical and metabolic studies of the shoulder-hand syndrome in tuberculous patients. (*Atti X^e Cong. Intern. Rhumat.*, 1961, **2**, 540.)

Modai (J.). — Rôle des troubles métaboliques dans le déterminisme de certains accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. (*Thèse Méd.*, Paris, 1963.)

— Rôle des troubles métaboliques dans le déterminisme de certains accidents de la chimiothérapie antituberculeuse. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1964, **115**, 297.)

Molina (C.). — Tuberculostatique et glandes endocrines (à propos de 13 cas de gynécomastie chez des tuberculeux pulmonaires). (*Rev. Tub. Pneum.*, 1959, **23**, 845.)

Monnerot-Dumaine (M.). — Le syndrome épaule-main, clé de voûte des syndromes sympathiques du membre supérieur. (*Rev. Rhum.*, 1951, **18**, 581.)

Morichau-Beauchant (G.), Morichau-Beauchant (J.), Dussouil (P.) et Vinot. — Cyclosérine et algies cervico-brachiales. (*Thérapie*, **13**, 212.)

Morichau-Beauchant (G.), Dussouil (P.) et Charpentier (M.J.). — La pseudo-périarthrite scapulo-humérale de la chimiothérapie antibacillaire, ou syndrome de Brouet et Marche. (*Ouest Médical*, 1966, **19**, 994.)

Nick (J.). — Phénomène de persévération des sensations douloureuses et thermiques dans une polynévrite toxique due à l'isoniazide. (*Rev. Neurol.*, 1955, **93**, 749.)

Niles (G.M.). — Pellagra, in American problem (2^e éd.), 1 vol., Saunders édit., 1917.

Raoul (Y.), Valette (A.) et Marche (J.). — Le taux sanguin de la vitamine PP chez les sujets normaux. (*C.R. Soc. Biol.*, 1942, **136**, 740.)

Ravault (P.P.), Guinet (P.) et Carrier (P.). — Une cause d'erreur dans le diagnostic des polyarthrites : le rhumatisme neurotrophique du membre supérieur. (*Arch. Rhumat.*, 1945, **6**, 129.)

Ravault (P.P.). — Le rhumatisme neurotrophique du membre supérieur. (*Rev. Rhumat.*, 1951, **18**, 74.)

Ravault (P.P.), Vignon (G.) et Poinsonnet (G.). — La périarthrite scapulo-humérale d'origine thoracique et pleuro-pulmonaire. (*Rev. Rhumat.*, 1955, **22**, 421.)

Ravault (P.P. et Durant (J.). — Atteinte des hanches au cours des rhumatismes neurotrophiques des membres supérieurs. (*Rhumatologie*, 1956, **8**, 260.)

Ravault (P.P.), Lejeune (E.), Noel (G.) et Franchet (G.). — Périarthrites scapulo-humérales et rhumatismes neurotrophiques au cours de l'hyperthyroïdie. (*Rev. Rhumat.*, 1963, **30**, 257.)

Ravault (P.P.) et Bouvier (M.). — Les algodystrophies. (*Rev. Prat.*, 1966, **16**, 2529.)

ROUJEAU (J.). — Gynécomasties pulmonaires. (*Revue Tub. Pneumol.*, 1960, **24**, 292.)

RUBENS-DUVAL (A.). — Les périarthrites et la pathologie des tendons. (*Sem. Hôp. Paris*, 1950, **26**, 2853.)

SALOMON. — Contribution à l'étude des algodystrophies sympathiques réflexes (le syndrome épaule-main). (*Thèse Méd.*, Paris, 1952.)

SERRE (H.), SIMON (L.) et CAILLENS (J.P.). — Périarthrite scapulo-humérale et syndrome épaule-main au cours de la tuberculose pulmonaire. (*Rev. Rhumat.*, 1962, **29**, 165.)

SÈZE (S. DE) et coll. — L'épaule bloquée et ses lésions. (*Rev. Prat.*, 1963, **30**, 306.)

VIDAL (J.), SIMON (L.), MICHEL (F.B.) et CAILLENS (J.P.). — La périarthrite scapulo-humérale chez les tuberculeux pulmonaires. (*Soc. Fr. de la Tuberculose*, séance du 5 novembre 1966.)

VIDAL (J.) et GUIN (J.J.). — La triade pellagroïde au cours du traitement par 1314 Th et son traitement par la vitamine PP. (*Le Poumon et le Cœur*, 1962, **18**, 311.)

VOOGD (A.) et MOUNEY (M.). — Intérêt du traitement de la primo-infection tuberculeuse sévère par l'association I.N.H.-éthionamide (1314 Th). Rôle de l'avitaminose PP dans la genèse des incidents thérapeutiques. Possibilités de prévention. (*Rev. Tuberc. et Pneumol.*, 1961, **25**, 411.)

WOOD (M.M.). — Central nervous system complications during I.N.H. treatment of pulmonary tuberculosis. (*Brit. J. Tuberc.*, 1955, **49**, 20.)

ZARAFONETIS (C.J.D.) et KALAS (J.P.). — Serotonin degradation by ceruloplasmin and its inhibition by isoniazid and iproniazid. (*Amer. J. Med. Sci.*, 1960, **239**, 203.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9

Chapitre I. — Historique 10

Chapitre II. — Observations 12
— *Commentaire* 22

Chapitre III. — Etude clinique 32

Chapitre IV. — Etude étiologique 39

Chapitre V. — Etude physiopathologique 43
— *Les interférences vitaminiques de la chimiothérapie antituberculeuse* . 50

Conclusions 55

Bibliographie 57

IMPRIMERIE R. FOULON & CIE, 29, RUE DEPARCIEUX, PARIS XIV^e^